Aus dem Biochemischen Laboratorium (Dr. phil. et Dr. med. C. Tropp)
der Medizinischen u. Nervenklinik der Universität Würzburg
(Vorstand: Professor Dr. E. Graefe).

Beitrag zur Frage der Beziehungen des Porphyrin- und Haemoglobinstoffwechsels mit besonderer Berücksichtigung der Urinkoproporphyrinausscheidung bei Blutzerfall.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Pantoleon D. Poulikakos

aus

Sparta (Griechenland).

1938

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Berichterstatter: Dozent Dr. med. et phil. C. Tropp.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

εἰς τὴν προσφιλῆ Μνήμην
τοῦ Πατρός μου
ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Π. ΠΟΥΛΙΚΑΚΟΥ
καὶ τοῦ Ἀδελφοῦ μου
ΣΤΕΛΙΟΥ Δ. ΠΟΥΛΙΚΑΚΟΥ
ἀφιεροῦται μετ' εὐλαβείας

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0064

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
Chemie, Eigenschaften und Entstehung der Porphyrine	2
Die Umwandlung der Hb-Komponenten, besonders des Farbstoffkomponenten beim Hb-Umsatz	10
Gallen und Urinfarbstoff als Maß des Blutumsatzes	15
Zur Frage des Porphyrinstoffwechsels und seiner Beziehungen zum Blutfarbstoff — Die secundären Störungen des Pizinstoffwechsels	17
Theorien des Porphyrinstoffwechsels	29
Eigene Versuche	32
Besprechung und Ergebnisse	44
Zusammenfassung	47
Literatur	48

Einleitung.

Seit dem vorigen Jahrhundert fingen die Porphyrine an, die Aufmerksamkeit der Forschung auf sich zu ziehen. So haben 1844 zum ersten Male Mulder und Goldoever (139) Porphyrin aus Haematin durch Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure gewonnen. Bis vor kurzem bezeichnete man alle aufgefundenen Porphyrine als Haematoporphyrine. Heute verstehen wir unter diesem Namen nur das Haematoporphyrin von Nenki, das ein künstliches Produkt darstellt. Schon seit dieser Entdeckung ist die Verwandtschaft dieser Substanzgruppe mit dem Blutfarbstoff bewiesen. Die Annahme enger chemischer Beziehungen zwischen Blut- und Blattfarbstoffen, und zwar einer Abstammung der ersteren aus den letzteren, ist auf Verdeil (195) (1851) und auf Schunk und Nenki (169) (1896) zurückzuführen. Auch Hoppe-Seyler (106), der der Entdecker der Porphyrinreaktion ist, gewann aus Haemoglobin durch Behandlung mit Salzsäure Porphyrin, sowie aus Chlorophyll einen Farbstoff, der auf Porphyrin hinwies.

Besonders die Arbeiten Willstätters (214—6) haben die Beziehungen zwischen Chlorophyll und Blutfarbstoff eindeutig bewiesen. Willstätter hat bei dem Abbau sowohl des Chlorophylls als auch des Haematins das Aetioporphyrin als gemeinsame Substanz gefunden.

Der Anfang der Chemie der Porphyrine geht auf Nenki (142) (1900) zurück, der aus Haemin nach dessen Behandlung mit Eisessigbromwasserstoff und Alkali unter Eisenabspaltung und gleichzeitiger Anlagerung zweier Moleküle Wasser an ungesättigte Seitenketten das Haematoporphyrin gewonnen hat.

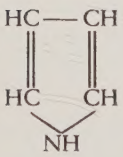
Schon 1912 hat Küster (127) für das Haemin eine Konstitutionsformel aufgestellt, die im wesentlichen ein richtiges Bild des Haemins ergab. Dank der Arbeiten von Nenki, Willstätter, Küster, Schumm, Piloty, Haurowitz (zit. nach Fischer) u. a., vor allem aber durch Hans Fischer und seine Schüler (56—78), denen es gelang, die Chemie der Porphyrine, Haemine und zahlreicher verwandter Produkte von diesen bis zu vollständiger Synthese aufzuklären, wurde es ermöglicht, einen festen Grund für die Biologie und Klinik dieser Substanzen zu gewinnen. Besonders auch die Fluoreszenzstudien

von Dhéré (38, 39) haben die Porphyrinforschung stark gefördert. Die Bedeutung, die den Porphyrinen in der Biologie zukommt, erhellt aus der Tatsache, daß sie lebensnotwendige Bestandteile für die meisten Organismen sind. Weiterhin stellen sie einen unentbehrlichen Baustein von Substanzen dar, die eine entscheidende Bedeutung für den Ablauf der Lebensfunktionen haben. Wir kennen das Myoglobin, einen dem Haemoglobin sehr ähnlichen Körper, das Warburg'sche Atmungsferment, das Cytochrom Keilins, die Peroxydase und die Katalase, die alle Eisenporphyrinverbindungen sind. Diese Substanzen, die den Chromoproteiden angehören, sind wegen ihrer Ähnlichkeit mit dem Haemoglobin als Zellhaemine bezeichnet worden und in allen Teilen des lebenden Organismus weit verbreitet. Sie nehmen an wichtigen Lebensfunktionen teil, besonders an den Oxydationsvorgängen der Gewebe, die von allergrößter Bedeutung im Rahmen des ganzen Stoffwechselgeschehens sind. Zunächst gehe ich kurz in die Chemie und Biologie der Porphyrine ein.

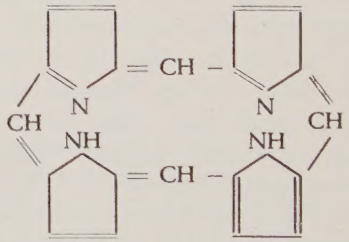
Chemie, Eigenschaften und Entstehung der Porphyrine.

Chemie.

Chemisch stellen sämtliche Porphyrine eine Reihe von hochmolekularen organischen Substanzen dar, die ein festes Kernsystem, das Porphin, besitzen. Dieses ist der chemischen Synthese zugängig [Fischer u. Klein (63), Rothemund (151)]. Dieser Stammkörper der Porphyrine besteht aus vier Pyrrolkernen, die durch vier Methingruppen = CH — miteinander vereinigt sind.



Pyrrol

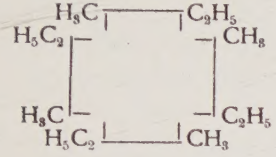


Porphin

Aus dem Porphin erhält man durch Substitutionen im Kohlenstoffatom der Pyrrolkerne die verschiedenen Glieder der Porphyrine.

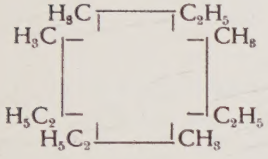
Das Aetioporphyrin, als Stammporphyrin, wird erhalten durch Substitution des Porphins mit Aethyl und Methylgruppen in wechselnder Reihenfolge. Je nach der Reihenfolge, in der die Methyl- und

Aethylgruppen zueinander geordnet sind, sind 4 Isomere denkbar, die von Fischer (56, 57) synthetisch gewonnen wurden. Sie erwiesen sich voneinander als deutlich verschieden. In der Natur selbst kommen jedoch nur 2 Isomere vor und zwar Substanzen, die sich von Aetioporphyrin I und Aetioporphyrin III ableiten.

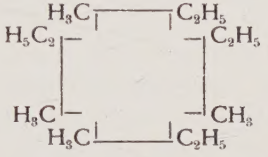


I

II



III



IV

Aetioporphyrine. (Die Darstellung des Porphins ist vereinfacht, indem jede Klammer einen Pyrrolkern bezeichnet und die verbindenden Methinbrücken weggelassen sind.) (Nach H. Fischer 56, 57.)

Aus den Aetioporphyrinen leiten sich durch weitere Substitutionen an den Methyl- und Aethylgruppen die verschiedenen Glieder der Porphyrine ab. Entweder sind die Seitengruppen ungesättigt oder sie wurden weiter zu karboxylhaltigen Seitengliedern entwickelt. Wir haben in den Aetioporphyrinen chemisch das Porphyrin zu sehen, von dem aus sich in der Natur die Porphyrinsynthese der einzelnen Porphyrinsubstanzen weiter entwickelt, ohne daß in der Natur selbst dieses Aetioporphyrin jemals selbst aufgefunden worden wäre.

Unter den verschiedenen Porphyrinderivaten verdient besondere Beachtung das Protoporphyrin, entsprechend dem Haemin, dem das Eisen fehlt, das Deuteroporphyrin, entstanden aus Protoporphyrin durch Abspaltung von 2 Vinylgruppen, das Koproporphyrin, entstanden aus Aetioporphyrin durch Ersatz einer Aethylgruppe durch einen Propionsäurenrest, und das Uroporphyrin, das sich vom Koproporphyrin durch weitere Karboxylierung des -Kohlenstoffatoms der Propionsäure unterscheidet. Weiter kommt das Mesoporphyrin in Betracht.

Eigenschaften.

Eine der wichtigsten Eigenschaften der Porphyrine ist ihre photokatalytische bezw. photosensibilisierende Wirkung, die mit der Lichtabsorption und Fluoreszenz in Beziehung steht. Für die Porphyrine hat auch das photochemische Grundgesetz von Grothuss-Draper Gültigkeit, nach dem der photodynamische Effekt nur in den Strahlenbezirken auftritt, die der spezifischen Absorption des betreffenden Farbstoffes entsprechen. Nur jene Strahlen können Veränderungen eines Systems hervorrufen, die absorbiert werden. Die photodynamische Wirkung, die sich sowohl auf das kurzwellige als auch auf das langwellige Strahlengebiet erstreckt (Röntgenstrahlen scheinen allerdings unwirksam zu sein, Hausmann (100/101), Carrié (34), Kämmerer und Weißbecker (118)), scheint von großer Bedeutung für den Organismus zu sein.

Die Lichtsensibilisierung, die — wie zuerst Tappeiner und Jodlbauer (179) gezeigt haben — gerade von der Fluoreszenz abhängig ist, ändert sich bei den verschiedenen Gliedern und steigt mit der Vermehrung der Karboxylgruppen im Porphyrinmolekül an (Fischer und Zerweck (78), Gaffron (86)). Gaffron (86), der mit der Warburg'schen Methode arbeitete, hat erstmals experimentell die photokatalytische, bezw. photooxydatorische Wirkung der Porphyrine bewiesen. Er stellte fest, daß in Gegenwart von Porphyrin das Pferdeserum eine gesteigerte Sauerstoffaufnahme zeigte. Diese photooxydatorische Eigenschaft war erhöht mit der Zahl der Karboxylgruppen im Porphyrinmolekül. Nach diesem Autor verbindet sich zuerst Porphyrin mit Eiweiß und überträgt bei Belichtung Sauerstoff auf dasselbe. Er faßt weiter den Tod der sensibilisierten Tiere als Folge einer photooxydatorischen Schädigung des Eiweißes auf.

Wegen der Affinität der Porphyrine zu den Knochen und der Ablagerund der Porphyrine in denselben, besonders an den Verkalkungszonen, hat man an eine besondere Rolle gedacht, die den Porphyrinen als Katalysatoren im Knochenstoffwechsel und besonders im Calciumstoffwechsel zukommt (Borst und Königsdörffer (25), Kämmerer (113)). Diese Affinität der Porphyrine zu dem Knochensystem ist jedoch nicht spezifisch, sondern ist auch anderen Farbstoffen eigen, wie Döhne und Kämmerer (48) beweisen konnten. v. Leersum (129, 130) konnte durch Porphyrininjektionen eine künstliche Rachitis bei Ratten verhüten, ja sogar heilen. Dieses wurde jedoch von Emminger und Büchle (55) nicht bestätigt. Es ist wahrscheinlich, daß die Porphyrine dank ihrer photosensibilisierenden Eigenschaft eine enge Beziehung zum neuropsychischen Tonus und darüber hinaus

zum Allgemeinbefinden lebender Organismen haben. Es kann angenommen werden, daß die belebende Wirkung hellen Wetters auf die Grundstimmung der Menschen nicht ganz unabhängig von einer Beteiligung dieser Substanzen ist. Wegen dieser Überlegungen und Erfahrungen sind die Porphyrine auch zu therapeutischen Zwecken herangezogen worden. Dies gilt besonders für die Behandlung von Depressionszuständen und zur Hebung des Allgemeinbefindens (Kögel (121), Klinke (120), Hühnerfeld (107—109)).

Therapeutisch wird heute künstliches Haematoporphyrin (Nenki) verwendet.

Die photosensibilisierende Wirkung der Porphyrine äußert sich bei größerer Produktion dieser Substanzen im eigenen Organismus oder bei massiver therapeutischer Zufuhr einerseits in schwerer, sogar destruierender Schädigung der Haut, anderseits in kollapsartigen Zuständen (188, 91, 113, 33). Dem Organismus stehen als Schutz gegen die Folgen dieser photosensibilisierenden Wirkung verschiedene Schutz- oder Neutralisationsmechanismen zur Verfügung. Es wäre denkbar, daß die Porphyrine als solche für die Bildung des Blut- bezw. Muskelfarbstoffes und der Zellhaemine direkt in Betracht kämen. Durch die Einführung von Eisen in das Porphyrinmolekül und durch die Bindung des Haemins an Globin verliert das Porphyrin seine Fluoreszenz sowie seine sämtlichen photosensibilisierenden Eigenschaften. Wir wissen heute noch nicht sicher, ob das Porphyrin (Protoporphyrin) als solches bei der Hb-bildung präformiert ist. Die Porphyrine verlieren ebenfalls durch Reduktion zu Leukoverbindungen ihre photosensibilisierenden Eigenschaften. Dies wurde seit langem beobachtet und vermutet (Saillet (153), Günther (91)). Diese Verbindungen sind näher von Fischer (61, 75) und seinen Schülern studiert worden.

Der Leber kommt bei den Umbildungs- und Umprägungsprozessen der Porphyrine eine entscheidende Bedeutung zu. Nach Borst und Königsdörffer (25) gehen die Porphyrine in der Leber unschädliche Komplexpigmente (haematin-lipofuscinartig) ein. Hijmans-van den Bergh, Grotepass und Revers (12) beobachteten die Umwandlung von Protoporphyrin in der durchströmten Leber zu dem weniger schädlichen Koproporphyrin.

Eine ähnliche kolloidale, nicht fluoreszierende bezw. nicht sensibilisierende Porphyrinverbindung hat Dhéré (40) in der Haut des Regenwurmes festgestellt.

Eine Hemmung der photosensibilisierenden Porphyrinwirkung kommt durch die alleinige Anwesenheit von Serum bezw. Albumin (149, 156) und durch Kohlehydrate (188) zustande. Nach Hausmann (100) können in Abwesenheit von Sauerstoff die Porphyrine ihre photooxy-

dative Wirkung nicht mehr entfalten. Bei vermehrter Porphyrinproduktion (z. B. der Porphyrie-Krankheit) bereitet sich der Organismus zum Schutz gegen die porphyrinphotosensibilisierende Wirkung ein braunes Pigment aus Eiweißkörpern, wahrscheinlich aus Globin. Dieses kommt mit dem Porphyrin zur Ausscheidung und wurde zuerst von Fischer und Zerweck (78) näher studiert. Es weist große Ähnlichkeiten mit dem normalen Urinfarbstoff auf; beide enthalten Mono- und Diaminosäuren.

Die Porphyrine haben weiterhin eine besondere Wirkung auf das Kreislaufsystem und auf den Magendarmtraktus. Dabei kann es unter Umständen zur Steigerung oder Senkung des Tonus in diesen Systemen kommen (Blutdrucksteigerung — Blutdrucksenkung, Shock, Atonie, Spasmen des Darmkanals). Die Wirkung auf den Kreislauf ist offenbar mit den photosensibilisierenden Eigenschaften eng verbunden. Jedoch handelt es sich hierbei nach den Arbeiten amerikanischer Autoren (Smetana (171), Rask, Noris und Howell (149)) nicht um zirkulierende Substanzen, sondern um eine nervöse Reizwirkung, die von belichteten Hautbezirken ausgeht. Durch die Belichtung werden Substanzen gebildet, die an Ort und Stelle wahrscheinlich direkten Einfluß nehmen auf das Nervensystem (Smetana (171)). Die Wirkung auf den Darm ist unabhängig von der photodynamischen Eigenschaft. Dieser Erscheinung kommt besondere physiologische Bedeutung zu, was durch die ständige Gegenwart dieser Substanz im Darmtraktus offenbar wird. Klinisch spielt die Einwirkung der Porphyrine auf den Darmtraktus eine besondere Rolle bei der abdominellen Form der Porphyrie.

Es wird heute allgemein angenommen, daß die Porphyrine für den Organismus wichtige Substanzen sind und in gewisser Konzentration eine nützliche Wirkung auf verschiedene Funktionen und verschiedene Systeme des Organismus (vegetatives Nervensystem, neuro-hormonale Regulation) ausüben (188).

Wie bereits erwähnt, kommen in der Natur nur 2 Isomere von den theoretisch denkbaren 4 Formen vor. Die Identifizierung der verschiedenen Isomeren wird durch mannigfache physico-chemische Methoden ermöglicht, besonders durch die charakteristische Schmelzpunktbestimmung für die verschiedenen Ester, deren Grundlagen Hans Fischer (59) verarbeitet hat. Fink u. Hoerburger (82, 83) haben die Ph-Fluoreszenz-Kurve eingeführt, die darauf beruht, daß die Intensität der Fluoreszenz mit der Reaktion wechselt und in direkter Nähe des isoelektrischen Punktes am geringsten ist. Dadurch ergeben sich sehr charakteristische und für jedes einzelne Porphyrin spezifische Kurven. Diese gute Methode wird deshalb nur in den wenigsten Fällen eine

Anwendung finden können, da größere Rein-Substanzmengen erforderlich sind, die gewöhnlich nicht erhalten werden können. Neuerdings hat sich die Trennung der verschiedenen Porphyrine gut durchführen lassen durch Rückgewinnung aus der ätherischen Lösung mit verdünnter Salzsäure verschiedenster Konzentrationen. (Zeile u. Rau (218)). Es handelt sich hierbei um eine Modifikation und Vervollkommnung der alten Methode von Willstätter-Mieg (217). Ferner ist die von Waldenstroem (204) eingeführte chromatographische Analyse zu erwähnen. Die Unterscheidung der isomeren Porphyrine ist deswegen erschwert, weil sie alle dieselbe Bruttoformel und das gleiche Spectrum besitzen (57, 200). Daß in der Natur nur Isomere der I. und III. Reihe vorkommen, wurde erstmals von Hans Fischer und seinen Schülern festgestellt, besonders auf Grund der Untersuchungen über den Porphyrinstoffwechsel bei kongenitaler Porphyrie (65), über das Porphyrin in den Federkielen der Turacusvögel (66) und besonders bei den ausgedehnten Studien des Porphyrinstoffwechsels der Hefe (62, 67).

Es hat sich gezeigt, daß bei der kongenitalen Porphyrie des Falles Petry, bei dem täglich sehr große Mengen von Uroporphyrin der isomeren Reihe I ausgeschieden wurden, trotzdem das Hb des Kranken dem Haemin III entsprach. Bei den Turacusvögeln findet sich Uroporphyrin der I. isomeren Reihe, während bei diesem Tier ebenso wie bei allen anderen Tieren das Hb dem Haemin III entspricht. Fischer (62) fand bei der Hefe, daß neben einem Koproporphyrin I immer ein Haemin III unabhängig vom Porphyrin vorkommt, sodaß sich z. B. unter bestimmten Wachstumsbedingungen Koproporphyrin I vermehrt, ohne daß zugleich das Haemin III abnimmt. Aus diesen Tatsachen geht eindeutig hervor, daß in der Natur ein Dualismus der Porphyrine besteht. In diesem Zusammenhang muß nochmals betont werden, daß die Haemine aller Lebewesen gleich sind und dem Aetioporphyrin III entsprechen. Dieses ist auch im Myoglobin, in den Zellhaeminen und im Chlorophyll enthalten. Die Unterschiede in den Chromoproteiden beruhen auf der Verschiedenheit der Metallkomponenten (Chlorophyll — Mg, Hb — Eisen) oder auf der Verschiedenheit der Eiweißkomponenten, besonders des Globins. Für das Hb ist erwiesen, daß die Differenz in den verschiedenen Haemoglobinen der verschiedenen Tierarten lediglich durch die Globinkomponente bedingt ist. Es sind hier zu erwähnen die Krystallformen verschiedener Haemoglobine und die Unterschiede, die sich zwischen dem Hb des Erwachsenen und dem des Foetus zeigen. Haurowitz (95, 96, 97) unterschied die beiden letzteren Haemoglobine durch ihre verschiedene Resistenz gegenüber Alkali (Foetus-Hb besitzt eine höhere

Alkali-R.). Bemerkenswert ist die erstmals von Theorell (176—178) beobachtete Tatsache, daß das Myoglobin eine größere Affinität gegenüber Sauerstoff besitzt — bei 37° und P_h 7,4 6mal größer — als das gewöhnliche Hb. Dabei ergibt sich noch ein weiterer Unterschied: Das dunklere Myoglobin älterer Tiere besitzt eine höhere Sauerstoffaffinität als das hellere junger Tiere. Theorell (176, 177, 178) sieht in der starken Affinität des Myoglobins zu Sauerstoff einen biologisch höchst wichtigen Befund, den er so ausdeutet, daß das Myoglobin als Sauerstoffreservoir (178) dienen kann (Seehunde, Rennpferde). Diese eigenartige Fähigkeit des Myoglobins ist wahrscheinlich auf die Eiweißkomponente zurückzuführen.

Der Dualismus der Blutpigmente (Isomerreihe I u. II) hat klinisch eine große Bedeutung, da die beiden Isomeren unabhängig voneinander auftreten können. Es ist nicht möglich, einen Übergang des einen Isomeren in das andere anzunehmen, ohne eine völlige Zerschlagung des Porphyrinmoleküls in seine Pyrrolbestandteile und neue Zusammensetzung zu fordern (H. Fischer). Daraus folgt, daß man bei Anwesenheit von Porphyrinen der isomeren Reihe I einen Zusammenhang mit dem Haemin der Reihe III ausschließen muß. Offenbar entspricht die chemische Differenz der 2 Isomeren auch ihrer verschiedenen biologischen Bedeutung. Borst und Königsdörffer (25) haben die Hypothese aufgestellt von der Trennung in Aufbau- und Organporphyrine. Die Aufbauporphyrine wären als Zwischenstufen des Haeminaufbaues anzusehen und gehörten der isomeren Reihe III an. Die Organporphyrine hätten mit Haemin nichts zu tun, seien selbständig und dienten wahrscheinlich als Biokatalysatoren.

Was die Entstehung der 2 Isomeren anbelangt, so kann man kurz sagen, daß die Isomere III sicherlich als Abbauprodukte der bekannten Pflanzen- und Tierfarbstoffe anzusehen sind, während die Isomere I ein Produkt darstellen, das als Porphyrin synthetisiert wird und wahrscheinlich als solches seine Stoffwechselfunktionen ausübt. Eine direkte Synthese des Porphyrins III nur zu diesem Porphyrin, ohne weiteren Aufbau, ist in der Natur bisher nicht bekannt geworden.

Entstehung von Porphyrinen.

Durch die Arbeiten von Fischer und Fink (62), Fischer und Hilmer (67), Dhéré und Rapetti (41), Carrié und v. Mallinckrodt-Haupt (23, 24), Vannotti (188), Coulter und Stone (36) u.a. ist die Porphyrinsynthese durch die Wirkung verschiedener Mikroorganismen auf porphyrinfreie Grundelemente bewiesen. Außerdem stellten Hijmans van den Bergh und Grotepass (11) nach 120stündiger Be-

brütung von Eiern eine sichere Porphyrinvermehrung, wahrscheinlich als Synthese aus unbekannten Eiweißbausteinen fest. Vielleicht ist auch der menschliche und tierische Organismus imstande, aus pyrrolhaltigen Substanzen Porphyrine zu synthetisieren.

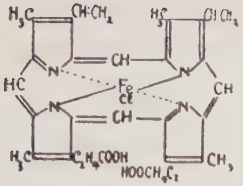
Bei der Haematopoese nimmt man gleich an, daß der Organismus, besonders wohl das Knochenmark imstande ist, aus pyrrolhaltigen Eiweißbausteinen (Prolin, Oxyprolin und Tryptophan) Porphyrin zu synthetisieren. Das Bilirubin ist auch als intermediäres Stoffwechselprodukt bei der Haemin-Resynthese anzusehen (Borst u. Königsdörffer (25), Kämmerer (113)). Verzár und Zih (196) haben eine günstige Wirkung des Bilirubins und anderer Haemoglobinderivate auf die Haematopoese beobachtet. Schon lange vor dieser Arbeit haben Brugsch und Yoshimoto (31) auf die günstige Einwirkung der Blutpigmente und ihrer Abkömmlinge auf das rote Blutbild hingewiesen. Weiterhin hat Villa (192, 193) nach Verabreichung von Pyrrolkörpern (Methyl-Ketopyrrol) und Eisen eine Erhöhung der Erythrocytenzahl festgestellt. Vannotti (188) isolierte bei einem Fall von Quecksilberporphyrie anfangs Porphyrin III und später Porphyrin I. Er vermutet, daß das letztere erst durch Hb-Abbau und später durch Resynthese zu Porphyrin I entsteht. Er belastete deshalb den Patienten zuerst mit Bilirubin- und später mit Pyrrolkörpern. In beiden Fällen hat er eine deutliche Vermehrung der Koproporphyrin I-Ausscheidung feststellen können. Beachtenswert ist die Tatsache, daß es seit 1926 Fischer und Linder (72) gelungen ist, in vitro die Synthese von Mesoporphyrin aus Bilirubinsäure und Bilirubin selbst durchzuführen. Die Porphyrinsynthese aus Pyrrolkörpern wurde für Pflanzen von Pollaci und Oddo (147) bewiesen. Diese beiden Autoren haben eine chlorophyllbildende Wirkung verschiedener Pyrrolkörper beobachtet. In diesem Zusammenhang muß auch an die Chlorophyllsynthese erinnert werden, die ohne Zweifel eine synthetische Leistung der Pflanzenzellen ist. Die Fähigkeit des pflanzlichen Organismus, sehr komplizierte Substanzen (z. B. Alkaloide) aus einfachsten Verbindungen darzustellen, ist bekannt. Es ist auch denkbar, daß die Pflanzen als phylogenetische Vorläufer der Tiere mit ihren verschiedenartigsten organischen Aufbauprodukten deren Lieferanten für den Blutfarbstoff sind. Allerdings wird allgemein angenommen, daß Porphyrin III nur als Abbau-Produkt der aufgezählten Chromoproteide anzusehen ist. Offenbar ist das Protoporphyrin III auf Grund seiner Konstitution allein imstande, durch Einfügung eines Metallatoms (Mg-Fe) diesem die hohen spezifisch-katalytischen Eigenschaften zu verleihen. Diese hohe oxydo-katalytische Fähigkeit, die nach Kuhn (124) bei Haemin-Fe tausendmal größer ist als beim anorganischen Eisen, ist dem Para-

magnetismus zuzuschreiben. Trotz der komplexen Bindung des Eisens im Porphyringerüst hat dieses Eisen seine ionogenen Eigenschaften beibehalten und wird in diesem Zustand besonders gut gegen dissoziierende Einflüsse geschützt (95, 26) (Haurowitz u. Kittel (99)).

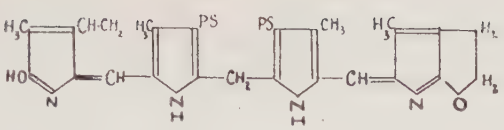
Die Umwandlung der Hb-Komponenten, besonders der Farbstoffkomponente beim Hb-Umsatz.

Mit größter Wahrscheinlichkeit wird das Protoporphyrin im Knochenmark bezw. den Erythroblasten auf bisher noch unbekannter Weise mit einem Atom zweiwertigen Eisens und 1 Molekül Globin zur Hb-Bildung vereinigt. Das Hb muß letzten Endes in den Erythroblasten selbst hergestellt werden, da es sonst bereits auf seinem Weg zu den Erythroblasten von den Fermenten des Körpers zu Gallenfarbstoff abgebaut würde (Duesberg 49). Nach einer noch bestrittenen Lebensdauer (s. unten) werden die veralteten Erythrocyten zerstört. Das nach dem Erythrocytenzerfall freiwerdende Haemoglobin wird hauptsächlich von den Zellen des reticulo-endothelialen Systems angegriffen und in seine Komponenten zerlegt. Das freiwerdende Eisen verläßt teils mit Kot, Galle, Darm und Urin (letzteres nicht ganz sicher (104)) den Organismus, teils wird Eisen im Organismus selbst (Leber, Milz u. a.) retiniert und wahrscheinlich wieder zu neuer Hb-Synthese benutzt. Das Globin, über dessen Schicksal wir nach der Abtrennung von Hb als Eiweißkörper sehr wenig unterrichtet sind, wird vielleicht weiter abgebaut oder direkt zu neuer Hb-Synthese verwendet. In einigen pathologischen Fällen, besonders bei schweren Porphyrien, scheint es jedoch, daß es zu Pigmenten umgebaut wird, wie Hans Fischer und Zerweck (78) beschrieben haben. Die Farbstoffkomponte (Haemin) erfährt verschiedene weitere Umwandlungen, die teils zu Gallen-, teils zu Urinfarbstoffen und noch anderen Derivaten führen. Was im Organismus während des Hb-Abbaues geschieht, wissen wir nicht genau. Ein sicheres Abbauprodukt des Haemoglobins ist das Bilirubin. Das Bilirubin (Bruttoformel: $C_{33}H_{36}O_6N_4$) ist als ein oxydatives Abbauprodukt des Haemins (Bruttoformel: $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$) aufzufassen. Es entsteht nach Enteisenung des Haemins und Sprengung des Porphyrinringes unter Herausoxydation einer Methingruppe und Bildung zweier endständiger Hydroxylgruppen an den beiden Endpyrrolkernen der geradgliedrigen 4 Pyrrolsubstanz. Seine Bruttoformel weicht nicht sehr von jener des Haemins ab. Seine Konstitutionsformel wird heute von Hans Fischer (64), der das Bilirubin synthetisch darstellte, folgendermaßen angegeben:

(1)



Hämin ($C_{34}H_{32}N_4O_4FeCl$)



Bilirubin ($C_{33}H_{36}N_4O_6$)

(Nach H. Fischer)

(1) PS = Propionsäure Rest ($-C_2H_4-COOH$)

Das Bilirubin wird hauptsächlich in der Leber gebildet. Es kann jedoch heute nicht mehr bestritten werden, daß auch außerhalb der Leber eine Bilirubinbildung stattfindet. Es sind die experimentellen Arbeiten, die entweder auf leberlosen Tieren oder auf verschiedenen Körperteilen unter Ausschaltung der Leber, durchgeführt wurden, zu erwähnen von: Whipple und Hooper (208), Ch. und B. Jones (112), Oppenheimer (144), Mann und Magath (134), Bollmann und Magath (24), Mann und Frank (135), Rosenthal, Melchior und Licht (150), Tanigushi (180), Aschoff (4), Duesberg (49). Die alte Virchow'sche (199) Ansicht über die extrahepatische Bilirubinbildung hat sich mit Erfolg gegen die Theorie, die nur eine Bilirubinbildung in der Leber gelten läßt und von Minkowski und Naunyn (136) aufgestellt wurde, durchgesetzt. Hans Fischer (76) hat die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß das im alten Haematom aufgefundene Haematoidin mit Bilirubin identisch ist. Trotz der Tatsache der sicher extrahepatischen Bilirubinbildungsmöglichkeit, die hauptsächlich von Aschoff (4) ganz allgemein in das retikuloendotheliale System (R.E.S.) verlegt wird, ist dieser Anteil sicherlich nur ein verhältnismäßig geringer im Vergleich mit den Bilirubinmengen, die in der Leber entstehen. Auch für die extrahepatische Bilirubinbildung, wie z. B. bei Ergüssen und Haematomen, scheint eine Beziehung der dort stattfindenden Stoffwechselprozesse, die zum Abbau des Hb führen, zu einem steuernden Zentralorgan, wahrscheinlich der Leber, eine ausschlaggebende Bedeutung zu haben. Bei mangelhafter Kommunikation der Körpersäfte, was bei Transsudaten der Fall ist, oder bei parenchymatösen Leberschädigungen (Zirrhose, Lues, Banti u. a.) hat Duesberg (49, 52) nach Hb-Injektionen eine Verminderung der Bilirubinbildung festgestellt, indem aus dem injizierten Haemoglobin teilweise Haematin entstand.

Nach den neueren Arbeiten von Barkan (6, 7, 8, 9) findet unabhängig von der Wirkung des R.E.S. im strömenden Blut eine geringe

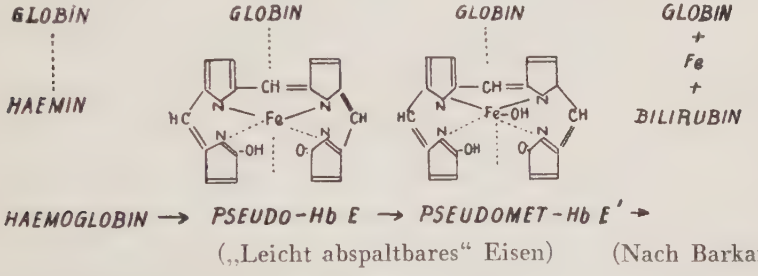
Umwandlung des Hb in den roten Blutkörperchen statt, das langsam sekundär in das Plasma diffundiert (6, 7). Ein Übergang des Hb zu Bilirubin außerhalb des Organismus (s. u.) ist auf rein biologischer Basis bisher nicht bekannt. Neuerdings ist es Hans Fischer u. Herrle (69) gelungen, durch Einwirkung von Licht in Anwesenheit von Sauerstoff aus Aetioporphyrin I Gallenfarbstoff (Bilirubinoide) zu gewinnen. Fischer (64, 69) ist der Ansicht, daß die Porphyrinstufe bei der Umwandlung des Hb zu Bilirubin als biologisches Zwischenprodukt nicht auftritt. v. Czicke (57) hat unter steriler Bebrütung der Erythrocyten Entstehung von Bilirubin beschrieben, das nach Barkan (7, 9) nicht gerade aus dem intakten Hb, sondern aus einer Umwandlungsform des Hb stammt, aus dem sich Eisen leicht abspalten läßt. Dabei gewinnt man den Eindruck, daß das Haften des Globins an dem Haemin vor dem biologischen Angriff des Hb von ausschlaggebender Bedeutung für die oxydative Sprengung des Porphyrinringes ist. Duesberg (49) konnte zeigen, daß Haematininjektionen keine Bilirubinentstehung zur Folge hatten. Im Gegenteil, injiziertes Haemoglobin wurde nach 2—5 Stunden zu Bilirubin abgebaut. Ebensowenig ist jemals eine sichere Bilirubinentstehung aus Porphyrin bekannt geworden. Die Unentbehrlichkeit der Globinhaftung an der prosthetischen Gruppe für die Bilirubinentstehung hat Duesberg (49) zu der Hypothese geführt, daß das zuerst entstehende Bilirubin stets noch mit Globin verbunden ist. (Bilirubinoglobin). Erst später wird in der Leber die Eiweißkomponente abgetrennt und das Bilirubin so frei gemacht für die Ausscheidung mit der Galle. Heute wird angenommen, daß die indirekte Bilirubinreaktion darauf beruht, daß das Bilirubin noch mit irgendeinem Eiweißkörper eine feste Bindung hat, die erst durch eiweißfällende oder eiweißlösende Mittel z. B. Alkohol, Azeton, Pepsin-Salzsäure etc. aufgehoben wird. Nur freies Bilirubin gibt die direkte Reaktion. Die Annahme von Duesberg wurde später von Pedersen und Waldenstroem (145) korrigiert. Diese Autoren konnten durch Bestimmung des Molekulargewichtes und des isoelektrischen Punktes an verschiedenen Bilirubinen zeigen, daß die Bilirubinkörper im Blut stets an Serumalbumin oder Eiweißkörper ähnlichen Charakters gebunden sind und mit diesen Eiweißkörper elektrokataphoretisch wandern. Das Bilirubin der Galle ist ebenfalls kein ganz freies Bilirubin, es hat sich jedoch noch nicht eindeutig erweisen lassen, mit welcher Substanz es verbunden ist.

Aus all diesen Erwägungen ist zu ersehen, daß eine befriedigende Erklärung des Unterschiedes zwischen direktem und indirektem Bilirubin bis heute experimentell noch nicht gefunden ist.

Es kann als wahrscheinlich gelten, daß das Globin vielleicht an seiner Haftstelle im Porphyringerüst einen verminderten Widerstand schafft, wodurch allein unter gewissen Voraussetzungen eine fermentative Sprengung des Farbringes erst möglich wird. Für diese Auffassung bieten auch die Untersuchungen von Barkan (9) (s. u.) eine gute Stütze. Er fand erstmals das „leicht abspaltbare" Eisen, worunter er den Anteil des Bluteisens versteht, der im Gegensatz zu dem festgebundenen Hb-Eisen leicht durch Alkalien oder Säuren in ionisiertes Eisen übergeführt werden kann. Dieses „leicht abspaltbare" Eisen gehört nach Barkans (7, 9) Auffassung zu einem System lokker gebundenen Eisens in einem bereits gesprengten Haeminring, dem jedoch noch das Globin anhaftet.

Nach Barkan (7, 9) muß man sich den Vorgang der Umwandlung von Blut- zu Gallenfarbstoff stufenweise vorstellen, indem zwei intermediäre Fraktionen beim Hb-Stoffwechsel auftreten, in denen im gesprengten Hb-Molekül einmal das Eisen zweiwertig (Pseudohaemoglobin E) und dann dreiwertig (Pseudomethaemoglobin E') ist. Bei diesen Zwischenstufen ist jedoch eine Methingruppe bereits schon oxydativ herausgesprengt.

Man kann also das „leicht abspaltbare" Eisen als eine noch eisenhaltige Vorstufe des Bilirubins bezeichnen.



(„Leicht abspaltbares" Eisen) (Nach Barkan)

Das gebildete Bilirubin wird, wie bereits gesagt, hauptsächlich von der Leber mit der Galle ausgeschieden. Ein Teil des Bilirubins wird sicher im Darm wieder retiniert und erneut zur Hb-Synthese benutzt. (Fischler (84)). Das mit der Galle in den Darmkanal gelangte Bilirubin erfährt durch bakterielle redoxydative Eingriffe weitere Umwandlungen. Durch stufenweise Reduktionen des Bilirubins entsteht zuerst das Mesobilirubin durch Anlagerung von 4 Wasserstoffatomen (künstliches Produkt). Durch Aufnahme von 4 weiteren Wasserstoffatomen entsteht aus ihm das Mesobilirubinogen, das mit Urobilinogen identisch ist. Ein Teil des entstandenen Urobilinogens wird aus dem Darm resorbiert, ein geringer Teil des resorbierten Urobilin-

ogens wird von den Nieren ausgeschieden. Der größte Teil wird zur Leber zurückgeleitet und dort bei völlig intaktem Parenchym zu Bausteinen der Hb-Synthese umgebaut. Der größte Teil des Urobilinogens verläßt mit dem Stuhl (200—400 mg täglich) den Organismus (137, 122), während durch den Harn nur ein sehr viel kleinerer Teil ausgeschieden wird. Dieser Anteil beträgt nach Hansen (94) etwa $^1/_{50}$ des Kot-Urobilinogens.

Ob das Urobilinogen im Kot unverändert bleibt, ist noch nicht sicher und man pflegt über Urobilinogen im Stuhl zu sprechen. Watson (210, 211) gelang es zuerst, das Urobilin des Stuhles, das Sterkobilin genannt wird, kristallisiert zu erhalten. Er vertritt die Ansicht, daß Urobilin und Sterkobilin identisch sind. Nach Fischer und Halbach (70) ist aber diese Identität unwahrscheinlich. Siedel und Meier (170) fanden, daß Uro- und Sterkobilin nicht identisch sind, da Sterkobilin optisch aktiv ist und sich demzufolge auch chemisch streng von dem optisch inaktiven Urobilin unterscheiden muß.

Unter dem Einfluß von Luftsauerstoff und Licht geht das farblose Urobilinogen in das gefärbte Urobilin bezw. Sterkobilin über. Der Gallenfarbstoff wird quantitativ in Urobilinogen bezw. Uro- und Sterkobilin umgewandelt. Normalerweise enthält der Stuhl niemals Gallenfarbstoff.

Es wurde in der letzten Zeit gezeigt, daß das Ehrlich'sche Aldehyd-Reagens nicht spezifisch für Urobilinogen ist, sondern auch mit anderen Pyrrolfarbstoffen rote Farbtöne gibt. Paula Sachs (154) hat zuerst einen Fall von akuter Porphyrie beschrieben, bei dem eine Substanz auftrat, die eine starke Aldehyd-Reaktion gab. Diese Substanz ging nicht unter dem Einfluß von Licht und Luft in Urobilin über. In letzter Zeit wurde durch ausgedehnte Untersuchungen von Waldenstroem (200) bei akuten Porphyrien nachgewiesen, daß sehr häufig eine positive Urobilinogenreaktion entsteht, ohne daß Urobilin vorhanden ist. Eine einheitliche Auffassung über diesen farbgebenden Körper hat sich bisher nicht ergeben (Fischer (58), Kämmerer (113, 115), Vannotti (188), Waldenstroem (200, 201), Heilmeyer (103)). Es ist erwiesen, daß es Substanzen im Urin gibt, die fluoreszierende Zinksalze geben (Porphyrinogen, Fischer (61)), mit Aldehydreagenz kuppeln und nicht mit Urobilinogen identisch sind (Chromogen von Waldenstroem (200)). Es scheint sich um aldehydreagierende Substanzen zu handeln, die als Pigmente anzusprechen sind und vielleicht den anderen Spaltprodukten von Pyrrolfarbstoffen entsprechen.

Dem Urobilinogen als Indikator des Blutumsatzes und der Leberfunktion kommt eine große klinische Bedeutung zu. So ist es z. B. in

allen Fällen von Leberparenchymschädigungen und bei Krankheiten mit erhöhtem Blutzerfall vermehrt und dient heute immer noch als empfindlichstes Zeichen einer gestörten Leberfunktion. Eine notwendige Voraussetzung zu seiner Entstehung ist die Durchgängigkeit des Gallenganges und der ungestörte Abfluß zum Darm.

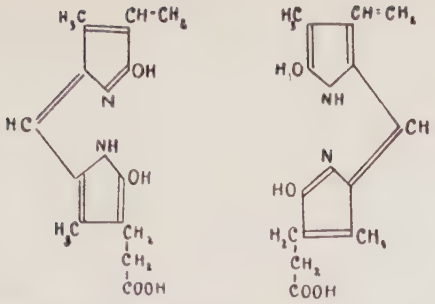
Gallen- und Urinfarbstoff als Maß des Blutumsatzes.

Die quantitative Bestimmung des Gallenfarbstoffes und besonders des Urobilinogens hat wegen seiner Zugänglichkeit eine besondere Anwendung als Maß zur Verfolgung des Blutumsatzes gefunden. Es ist naturgemäß mit großen Schwierigkeiten verbunden, die Frage eindeutig zu klären, ob der Zerfall und die Regeneration der Erythrocyten und des Blutfarbstoffs ein sicheres Maß sind, etwas über die Blutmauserung (Eppinger (53, 54)), auszusagen. Die Schwierigkeiten liegen darin, daß der Bluterneuerungsprozeß ständig fließend vor sich geht. Zudem schalten sich noch eine große Zahl unbekannter Faktoren ein, z. B. die nicht sichere Kenntnis der gesamten Blutfarbstoff-Abbauprodukte, die Hb-Menge, die Bedeutung anderer Pigmente usw. Die Blutmauserung stellt eine Gleichung von biologischen und biochemischen Vorgängen mit vielen unbekannten Faktoren dar, deren genaue Abstimmung aufeinander eine Gewähr dafür bietet, daß das Blut stets auf einem optimalen, für die Lebensfrage des Organismus günstigen Stand erhalten bleibt.

Es wurde schon lange von Brugsch (30) und später von Eppinger (54) die Ansicht vertreten, daß die Bestimmung des gebildeten Bilirubins durch die Gallengangsfistel ein Bild des Blutumsatzes geben kann. Diese Autoren gehen von der Voraussetzung aus, daß das Haemoglobin quantitativ in Bilirubin umgewandelt wird. Später wurde von Adler (1), Morawitz (137), Kühl (122) u. a., neuerdings von Hansen (94) und Schiødt (158) das Urobilinogen besonders im Stuhl bestimmt. Aus der Menge des produzierten und ausgeschiedenen Bilirubins oder Urobilinogens kann man Schlüsse über die abgebaute Hb-Menge und die Lebensdauer der Erythrocyten ziehen. Die Resultate weichen jedoch sehr voneinander ab, nach Brugsch 15, Adler und Bressel bis 310 Tage (2). Von den amerikanischen Autoren, besonders von Whipple (205, 206) und seinen Schülern ist die entscheidende und alleinige Bedeutung des Haemoglobins für die Gallen-, Urin- und Stuhlfarbstoffbildung für die Berechnung der Blutmauserung bestritten worden, zumal da bei manchen Krankheiten, z. B. der perniciösen Anämie und dem Ikterus haemolyticus unwahrscheinlich hohe Zahlen

sich ergeben würden. So müßte nach Asby (zit. nach Brugsch) bei solchen Krankheiten die Hälfte der Erythrocyten täglich zugrunde gehen. Whipple stellt in die Mitte des Pigmentstoffwechsels einen zentralen „Pigmentkomplex" und zieht außer Haemoglobin für die Gallenfarbstoffbildung mehrere Faktoren, z. B. Lebertätigkeit, Cytochrom, Muskelfarbstoff u. a. heran. Wir wissen zudem immer noch nicht, ob der Gallen- bezw. Urinfarbstoff das alleinige Abbauprodukt des Haemoglobins ist. Hierbei kommen Porphyrine und evtl. andere unbekannte Abbauprodukte noch in Frage. Die Angaben über diese Zusammenhänge weichen bei den verschiedenen Autoren noch sehr voneinander ab. So gibt z. B. Eppinger (53) eine Lebensdauer der roten Blutkörperchen von 60 Tagen, Hansen (94) eine solche von 190 Tagen an usw. In der letzten sehr kritischen und umfassenden Arbeit über die Lebensdauer der roten Blutkörperchen kommt Schiødt (158) unter Berücksichtigung aller, nur irgendwie feststellbarer Fehlerquellen zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß unter normalen Bedingungen die Lebensdauer der R.B.K. 30 Tage beträgt.

Bei den Bilanzberechnungen über die Lebensdauer der Erythrocyten entgeht das Globin und seine Abbauprodukte, sowie das Eisen unseren Berechnungen. Alle bisher durchgeführten Bilanzen gründen sich nur auf die Erfassung des Farbstoffanteils und seiner Umwandlungsprodukte. Außerdem kann die Untersuchung der Regenerationsvorgänge (Erythropoese, Knocheneisen etc.) nur Qualitatives aussagen. Neuerdings wissen wir durch die Arbeiten von Bingold (16, 17, 18, 19, 20), daß noch ein anderes Abbauprodukt durch weiteren Abbau des Gallenfarbstoffes entstehen kann. Bingold fand, daß die Niere die Fähigkeit besitzt, das Blut katalasefrei zu machen. In der Katalase, die ein ständiger Begleiter des Blutfarbstoffes ist, sieht Bingold ein wichtiges biologisches Schutzsystem. Das katalasefreie Blut ist den oxydativen Eingriffen der Zellperoxyde leicht ausgesetzt und wird zu einem Produkt gespalten, das wegen seines charakteristischen Absorptionsspektrums bei 525 mμ Pentdyopent genannt wird (18, 19, 20). Dieses tritt wieder in den Kreislauf über (R.B.K.) und kann unter besonderen Voraussetzungen z. B. beim Ikterus (Bilirubinurie) im Urin erscheinen. Pentdyopent wurde von Fischer und Müller (74) eingehend untersucht und als Dioxypyrrol-Methen-Körper (2 Pyrrolringe) erkannt. Es ist identisch mit dem seit 1872 von Stokvis (172) beschriebenen „reduzierbaren Nebenprodukt" des Gallenfarbstoffes, wie es Hulst und Grotepass (110) bezeichnen. Pentdyopent kommt bei den pathologischen Zuständen vor, die mit Bilirubin- und Urobilinurie einhergehen: Ikterus, Leberstauung, dekompensierte Herzfehler, Fieber etc. Bei Perniciosa wurde es nicht beobachtet (20).



Pentdyopent von Bingold (nach H. Fischer).

Zur Frage des Porphyrinstoffwechsels und seiner Beziehungen zum Blutfarbstoff.

Es liegt nahe, daran zu denken, daß das überall im Organismus und seinen Ausscheidungsprodukten vorkommende Porphyrin mit dem intensiven Stoffwechsel des Blutfarbstoffs in Beziehung steht und aus diesem entstanden sein könnte. Mit Stuhl und Urin werden ständig Porphyrine ausgeschieden. Es ist schon seit langem von Garrod (87) und von Saillet (153) beobachtet worden, daß im normalen Urin Porphyrin vorkommt; Stokvis (183) hat es im Stuhl gefunden. Über die in 24 Stunden ausgeschiedenen Mengen von Urinporphyrinen lassen sich keine genauen Angaben machen und die Ansichten der verschiedenen Autoren stimmen nicht genau überein: Schreus und Carrié (160) spektro-kolorimetrisch 5—100 γ; Hijmans van den Bergh (10) fluorimetrisch 10 γ (bis 100?); Fikentscher und Franke (80) fluorimetrisch-stufenphotometrisch bis 30 γ; Thiel (181) kolorimetrisch etwa 55 γ korrigiert; Vigliani (196) fluorimetrisch-stufenphotometrisch 15—30 γ, nicht über 60 γ, Tropp und Siegler (184) und Tropp und Hoffmann (186) zwischen wenigen bis 100 γ, etwa 60 γ. Bei Porphyrinbestimmungen in normalen Urinen fanden wir ebenfalls starke Schwankungen zwischen wenigen und ungefähr 100 γ. Diese Werte kann man wohl als die sicherlich richtigsten ansprechen. Die Harnporphyrinausscheidung hängt von vielen Faktoren ab, z. B. Konstitution, Nahrung, Veränderungen im Darmkanal, Zufuhr exogen gebildeten (präformierten) Porphyrins. Poulikakos und Tropp (148) haben einen gewissen Zusammenhang zwischen Urinmenge und Harnporphyrinstoffwechsel festgestellt. Durch den Stuhl werden ziemlich große Porphyrinmengen ausgeschie-

den. Brugsch (27) gibt das Verhältnis Urin zu Stuhl wie 1 : 5 bis ungefähr 1 : 10 an. Selbstverständlich ist dieser Quotient von verschiedenen Faktoren abhängig und ist besonders bei pathologischen Zuständen, wie dem Ikterus, großen Schwankungen unterworfen. Weiter kommt es zu einer Verschiebung des Quotienten, indem neben normalen Urinporphyrinwerten eine starke Erhöhung des Stuhlporphyrins vorliegt. Solche Zustände sind von H. v. d. Bergh und Grotepaß (10, 15) und neuerdings von Grotepaß und Defalque (90), Vigliani und Angeleri (198) und Urbach (187) beschrieben.

Von Hijmans van den Bergh und Hijman (14) wurde zuerst beobachtet, daß die roten Blutkörperchen immer eine gewisse Menge von Protoporphyrin besitzen. Unter Umständen kann der Wert des R.B.K. Protoporphyrins, der normalerweise ca. 8—10 E beträgt, stark erhöht werden, bei leicht erhöhten oder sogar normalen Urinporphyrinwerten. Dies wurde von H. v. den Bergh und Grotepaß (15), Grotepaß und Defalque (90) sowie Urbach (187) neuerdings beobachtet. Die Verfolgung des Protoporphyrins der R.B.K. besitzt beim Studium des Porphyrins- und Hb-Stoffwechsels (de Langen und Grotepaß) (128) einen besonderen Wert.

Weiter wurden von Keller und Seegel (119) im zirkulierenden Blut gesunden und kranken Menschen sowie bei Tieren fluoreszierende Erythrozyten — Fluoreszyten — beobachtet, die normalerweise ca. 1‰ betragen.

Über Porphyrinfluoreszenz von Erythroblasten haben schon Borst und Königsdörffer (25) berichtet.

Das ausgeschiedene Porphyrin stammt zum Teil aus Porphyrinkomplexen, die mit der Nahrung zugeführt werden. Diese verschiedenen Porphyrine werden als exogene Porphyrine bezeichnet und stehen im Gegensatz zu den im Organismus selbst gebildeten Porphyrinen, die wir endogene Porphyrine nennen. Die Nahrung kann ziemlich viel Porphyrin oder Porphyrinvorstufen enthalten. Dies wissen wir besonders durch die Arbeiten von Kämmerer und Gürsching (116). Mit Hilfe der Luminiszenzanalyse wurde eine große Reihe tischfertiger Nahrungsmittel: Fleisch, Fisch, Brot, Milch und Milchprodukte, Vegetabilien u. a. untersucht. Fischer u. Schwerdtel (77) haben in verschiedenen Pflanzen, die uns als Nahrung dienen und zwar bei Mais, Kartoffeln, Spinat, Saatgetreiden, Runkelrüben u. a. das Porphyrin nachgewiesen. Die Mengen sind jedoch so gering, daß sie offenbar bei der Beurteilung der Frage des Porphyrinstoffwechsels als präformierte Porphyrine nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die verschiedenartigsten Substanzen, besonders Chromoproteide, Blatt-, Muskel-, Blutfarbstoff und Zellhaemine ergeben nach

Spaltung freie Porphyrine. Diesen Porphyrinen, die auch durch Zersetzung im Darmkanal entstehen können, kommt eine große biologische und klinische Bedeutung zu.

Vom Chlorophyll wissen wir durch die Untersuchungen von Kämmerer und Gürsching (116) und von Brugsch (28, 29), daß es einen vermehrten Porphyringehalt des Stuhles zur Folge hat. Weiter wurde nach chlorophyllreicher Nahrung festgestellt, daß in der Galle Phylloerythrin ist, das einem Porphyrin entspricht und sich vom Chlorophyll herleitet. Seine Anwesenheit im Stuhl wurde von Fischer und Hendschel (68) nachgewiesen. Besonders durch die Arbeiten von Nishiura (143), Rothemund, McNary und Inman (152) und Brugsch (28, 29) wurden die Beziehungen von Nahrungschlorophyllen zu Porphyrinen als Abbauprodukten näher studiert. Die Chlorophyllporphyrine werden wahrscheinlich im Organismus weiter umgewandelt und sind an dem Blutfarbstoffbildungsprozeß beteiligt, wie dies Bürgi (32) annimmt. Aus dem Blut- und Muskelfarbstoff können durch Zersetzung theoretisch eine sehr große Menge von Porphyrinen entstehen. Zuerst hat Hoagland (105) bei steriler Autolyse des Fleisches die Umwandlung des Oxyhaemoglobins in Porphyrin festgestellt. Schumm (165—168) befaßte sich mit demselben Problem. Durch die Arbeiten von Schumm sowie Fischer, Kämmerer und Kühner (71), Fischer und Linder (73) und Kämmerer (114, 115) wurden die Befunde von Hoagland bestätigt. Mit Blut treten dieselben Veränderungen ein, die aus Blut entstandenen Porphyrine, vorwiegend Protoporphyrin, konnten näher studiert werden. Kämmerer (114) hat erstmals die Entstehung von Protoporphyrin aus Haemoglobin durch gleichzeitige Einwirkung von Bakteriengemischen verschiedener sporenbildender Darmbakterien (Bakteriensynergismus) beobachtet. Haurowitz (98) sicherte die Entstehung von Proto- und Deuterohaemin, sowie von Proto- und Deuteroporphyrin während des IIb-Abbaues im Darmkanal. Aus diesem Grunde ergibt es sich von selbst, daß bei Blutungen im Magendarmtrakt aus dem Haemoglobin Porphyrin entstehen kann. Schon Stokvis (174) hat bei Melaena eine Porphyrinvermehrung im Stuhl beschrieben. Nach Boas (21, 22) ist die Anwesenheit von Deuteroporphyrin im Stuhl bei blut- und muskelfarbstofffreier Kost ein sicheres Zeichen für okkulte Darmblutungen, wenn auch die Oxydasereaktion negativ ist. Die im Stuhl vorkommenden Porphyrine sind normalerweise Proto-, Deutero- und Koproporphyrin.

Fink (81), Hoerburger (111), sowie Fink und Hoerburger (82, 83) haben das im normalen Urin vorkommende Koproporphyrin als Isomeres der I. Reihe mittels der Ph-Fluoreszenzkurve iden-

tifiziert. Ob im normalen Urin noch andere Porphyrine vorkommen, ist nicht sicher, jedoch sehr wahrscheinlich, da kleine Mengen Porphyrine der anderen Isomerenreihe leicht wegen der schweren Kristallisationsfähigkeit entgehen können. Das von Boas (23) beschriebene Protoporphyrin beim normalen Urin haben Vannotti (188), Schreus und Carrié (160) und Waldenstroem (200), der mit der empfindlichsten Untersuchungsmethode, der Chromatographie arbeitete, nicht bestätigen können. Neuerdings ist es Grotepaß (89) gelungen, bei der Verarbeitung einer sehr großen Menge menschlichen Harnes beider Geschlechter, sowohl Koproporphyrin I als auch III in etwa gleicher Menge zu finden. Der Nachweis des Koproporphyrins III ist wegen der leichten Löslichkeit seines Esters präparativ schwierig und deswegen wohl auch bisher sehr vielen Autoren entgangen.

Wir müssen bei vermehrter Porphyrinausscheidung zwischen zwei Formen unterscheiden:

1. Kennen wir die echten Porphyrien, die mit einer ungeheuren Porphyrinausscheidung einhergehen und sehr häufig kongenital bedingt sind. Bei dieser Störung liegt wahrscheinlich primär eine Anomalie des Porphyrinstoffwechsels vor, wie es von alten (91, 92, 93) sowie von neueren Autoren (25, 113, 200, 33, 188) angenommen wird.
2. Gibt es eine sehr große Reihe von Krankheitsbildern, bei denen nur eine vermehrte Porphyrinausscheidung vorliegt.

Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels.

gehen meist mit einer vermehrten Porphyrinausscheidung einher. Dies ist eine sehr häufige Begleiterscheinung bei zahlreichen pathologischen Zuständen. Dabei kommt es zu einer vermehrten Porphyrinausscheidung durch Urin und Stuhl. Die Vermehrung der Urinausscheidung kann bedingt sein durch vermehrte Porphyrinzufuhr, durch einen verminderten Abbau oder Umbau der Porphyrine im Organismus oder durch eine Vermehrung des endogen gebildeten Porphyrins (Blutzerfall, Fieber, Intoxikationen). Dabei ist zu bedenken, daß häufig eine Komplexwirkung die Vermehrung der Porphyrinausscheidung bedingt.

Die vermehrte Porphyrinzufuhr ist bedingt durch die Zersetzung pyrrolfarbstoffhaltiger Substanzen (Autolyse, Fäulnis, Darmbakterien). Das im Darm entstehende Porphyrin ist in seiner Menge in hohem Maße abhängig von der Darmflora, die mit pathologischen Keimen eine ungeheure Porphyrinbildung bewirken kann (28, 29, 187, 114). Brugsch (28, 29) führt die bei perniziöser An-

ämie stark vermehrte Porphyrinausscheidung auf das im Darm entstehende Porphyrin zurück. Das Schicksal des so entstandenen Porphyrins ist von der Resorptionsfähigkeit der Darmwand, der Leberfunktion und anderen Faktoren abhängig. Bei normalen Verhältnissen werden die Porphyrinausscheidungswerte, besonders des Urins, nicht stark beeinflußt (Tropp und Siegler) (184).

Leberkrankheiten.

Die Leber hat für den Porphyrinstoffwechsel eine zentrale Bedeutung. Fast alle Leberkrankheiten gehen mit einer vermehrten Porphyrinausscheidung einher. Brugsch (27, 28, 29) hat festgestellt, daß fast alle Sterkoporphyrine aus der Galle stammen. Bei einer Behinderung der physiologischen Ausscheidung des Porphyrins durch die Galle, z. B. bei völligem Gallengangsverschluß, kommt es zu einer Rückstauung des Gallenporphyrins (143) im Blut und weiter zu einer vermehrten Porphyrinausscheidung durch die Niere (27). Man hat der Leber die Fähigkeit zuerkannt, Porphyrine abzubauen und vielleicht auch in Gallenfarbstoff umzuwandeln. Diese Anschauung ist jedoch stark umstritten. Schreus und Carrié (161, 162, 163, 164) haben in Fortführung der Versuche von Asher (5) Blutfarbstoff auf Leberbrei einwirken lassen und die Bildung von Gallenfarbstoff und Porphyrin beobachtet. Die Bildung dieser Farbstoffe war jedoch von der Reaktion des Substrates abhängig, sodaß bei vorwiegend saurer Reaktion mehr Protoporphyrin, bei alkalischer Reaktion mehr Gallenfarbstoff gebildet wurde. Das zugesetzte Koproporphyrin war nach 24 Stunden verschwunden, jedoch ließ sich das Produkt dieser Umwandlung nicht fassen (abgebaut?). Die Versuche wurden von Vannotti (188) nochmals unter besonderer Berücksichtigung des Myoglobins wiederholt. Er konnte die Ergebnisse von Schreus und Carrié bestätigen. H. v. d. Bergh, Grotepass und Revers (12) erhielten aus Protoporphyrin bei der Leberdurchströmung Koproporphyrin. Sie schließen daraus, daß wahrscheinlich das aus dem Hb-Abbau entstandene Protoporphyrin von der Leber in das weniger schädliche und leichter ausscheidbare Koproporphyrin umgewandelt wird und als solches durch Galle und Niere den Organismus verläßt. Der Leber käme somit eine Schutzwirkung zu. Bei der Schädigung des Leberparenchyms kommt es ganz allgemein fast immer zu vermehrter Porphyrinausscheidung. (Thiel (181), Brugsch (27, 28, 29), Carrié (33), Vannotti (188), Tropp und Penew (185), Penew und Tropp (146)). Diese Vermehrung der Porphyrinausscheidung ist als eine behinderte Ausscheidung (falls es zu Urinporphyrinvermehrung kommt) oder mangelhaften

Porphyrinabbau (Leberschädigung) oder beide aufzufassen. Tropp und Penew (185) haben die auffällige Tatsache beobachtet, daß bei Kranken mit Leberchirrhose und Aszites die Urinporphyrinwerte verhältnismäßig niedrige waren. Diese Autoren wiesen eine Retension des Porphyrins im Aszites nach. Wir fanden jedoch bei verschiedenen Aszitesflüssigkeiten nur ganz geringe Porphyrinmengen. Man nimmt an, daß bei Leberschädigung eine Behinderung der Ausscheidung (Koproporphyrin) sowie ein mangelhafter Umbau, z. B. von Proto- zu Koproporphyrin und wahrscheinlich ein gestörter Abbau (zum Gallenfarbstoff?) besteht (117). Es kann dann einmal zu einer Anhäufung von Koproporphyrin, z. B. beim einfachen mechanischen Ikterus oder von Protoporphyrin bei Leberschädigung in Blut und Serum kommen. Schon seit langem hat Garrod (87) auf die hohen Porphyrinwerte bei Leberkrankheiten aufmerksam gemacht, während andere Autoren (Günther (92), Vannotti (189), Vigliani (196), Boas (22), Thiel (181) und besonders Waldenstroem (202) und Weiß (207)) auf eine Leberfunktionsstörung als Ursache, besonders der abdominellen und nervösen Formen der Porphyrien hinweisen. Neuerdings beschrieb Urbach (187) ein klinisches Syndrom von Lichtdermatose auf der Grundlage einer isolierten Porphyrinbildung im Darm durch Dysbakterie und Hepatopathie. Er führt diese Krankheit auf die gestörte Fähigkeit der Leber zurück, die durch die path. Darmflora entstandenen und resorbierten Porphyrine auf physiologischem Wege um- oder abzubauen. Die Urinporphyrinausscheidung ist sehr empfindlich gegen Leberschädigungen, wie bereits betont wurde, sodaß Vannotti (188) der Ansicht ist, *daß die Untersuchung des Porphyrinumsatzes die empfindlichste Methode für eine Leberfunktionsprüfung ist*, die wir heute besitzen. Es ist merkwürdig, daß die erhöhte Porphyrinurie in den meisten Fällen lange vor der Urobilinurie erscheint. Die innigen Beziehungen des Porphyrinstoffwechsels mit der gesamten Stoffwechselleistung des Körpers zeigen die Untersuchungen von Tropp und Siegler (184), die nach Belastung mit tierischem Eiweiß eine erhöhte Urinporphyrinausscheidung feststellten, während nach Belastung mit Milcheiweiß die Urinporphyrinwerte normal blieben. Es kann nicht sicher festgestellt werden, ob die Erhöhung der Porphyrinausscheidung einer vermehrten exogenen Porphyrinzufuhr durch tierisches Eiweiß oder der vermehrten Leberzelleistung zuzuerkennen ist, die sich ja auch als spezifisch-dynamische Eiweißwirkung kundgibt. Hier kann noch erwähnt werden, daß die Leber in einer großen Reihe von krankhaften Zuständen mit erhöhter Porphyrinausscheidung reagiert, wie bei vielen Anämien, Vergiftungen, Infekten etc. Porphyrinurie bei Herzinsuffizienz muß auf die Leberstauung zurückgeführt werden, da

sich die erhöhten Werte nach Besserung der Insuffizienzerscheinungen der Norm anpaßten, was auch wir feststellen konnten.

Liegt eine Störung der porphyrinbildenden und porphyrinverarbeitenden Systeme vor (Knochenmark, Leberzelle, Retikuloendothel, Darmwand), so kann es zu einer Verschiebung der Ausscheidungsverhältnisse zugunsten des Harns kommen. In diesen Fällen besteht selbstverständlich eine Änderung des Quotienten Urin-Kotporphyrin.

Fieber.

Bei fieberhaften Zuständen ist stets die Porphyrinausscheidung vermehrt. Dies ist schon von älteren Autoren (Garrod (87), Günther) (91) beschrieben worden. Die neueren Monographien bringen zu dieser Feststellung eine große Zahl von Beispielen. So ist z. B. Porphyrin bei Pneumonie, Typhus, Malaria, Meningitis, Tuberkulose und anderen Krankheiten vermehrt. Die Porphyrinausscheidung verläuft fast parallel mit der Temperatur und manchmal mit der Prognose, wie es Tropp und Penew (185) bei der Tuberkulose beobachtet haben. Schreus und Carrié (159, 164, 33), die nach experimentellem Fieber (Pyrifer) die Porphyrinausscheidung verfolgten, führten die Vermehrung des Porphyrins beim Fieber auf vermehrten Blutzerfall zurück, während Brugsch (27) an eine zentralnervöse Regulation des Porphyrinstoffwechsels denkt. Wahrscheinlich spielt auch hier die Leber die Hauptrolle. Nach Vannotti (188) muß heute auch die Wirkung der Acidose und die damit verbundene Mobilisierung von Knochensalzen zur Klärung der Fieberporphyrinurie berücksichtigt werden. Nach warmen Bädern konnte neuerdings Graff (220) keine Erhöhung des Urinporphyrins feststellen.

Perniziosa.

Besonderes Interesse verdient die perniziöse Anämie. Bei ihr treffen eine hohe Porphyrinausscheidung und stark vermehrter Blutzerfall zusammen. Diese Krankheit ist durch eine tiefgreifende Störung des erythropoetischen und farbstoffbildenden Prozesses charakterisiert, wobei die Haematopoese in frühembryonale Verhältnisse zurückversetzt ist. Es besteht bei dieser Krankheit neben der Protoporphyrin- und Koproporphyrin III-Ausscheidung auch eine vermehrte Koproporphyrin I-Ausscheidung. Diese Porphyrine haben Watson (208) und Dobriner (43, 44) im Stuhl bei Perniciosa-Kranken beschrieben. Koproporphyrin I ist nicht mit einer Störung des IIb-Stoffwechsels in Einklang zu bringen. Dobriner (42, 47) glaubt auf Grund seiner klinischen Beobachtungen, daß Porphyrin I- und IIb-Bildung

parallele Prozesse sind. Ähnliche Gedanken haben neuerdings de Langen und Grotepaß (128) geäußert.

Es handelt sich also um eine Störung des Porphyrinumsatzes. Sowohl bei der perniziösen Anämie als auch bei der kongenitalen Porphyrie bestehen ähnliche Verhältnisse des Porphyrinstoffwechsels wie beim Embryo und bei der Hefe. Borst und Königsdörffer (25) konnten einen hohen Gehalt an Protoporphyrin und Koproporphyrin III sowie die Anwesenheit von Kopro- und Uroporphyrin I in den Erythroblasten des Embryos feststellen. Von dem Porphyrin, das zuerst von Stokvis (174) im Mekonium aufgefunden wurde, konnte letzthin Waldenstroem (203) beweisen, daß dieses der ersten Isomerenreihe angehört. Eine andere Herkunft dieses Porphyrins als auf endogen entstandener Basis ist unmöglich, da Porphyrin die Plazenta nicht passiert (85, 25). Es handelt sich bei der perniziösen Anämie, wie Fischer (65, 67) und Borst und Königsdörffer (25) annehmen, um einen biologischen Atavismus, da wahrscheinlich der Organismus bei dieser Krankheit wie auch bei der Porphyrie phylo- und ontogenetisch auf eine primitive frühere Entwicklungsstufe zurückgreift. Daraus kann man schließen, daß Megaloblasten- und Porphyrin I-Bildung parallele Vorgänge sind. Nach der Ansicht von Borst und Königsdörffer (25) wird das außerhalb der Erythrocyten gebildete Porphyrin I von diesen aufgenommen und verdrängt einen Teil des Hb in den roten Blutkörperchen, der im Plasma als Haematin erscheint. Der hohe Eisengehalt des Blutes und die ebenfalls hohe Hb-Konzentration der Erythrocyten, sowie die hohe Produktion und starke Ausscheidung von Gallen- bezw. Urinfarbstoff sprechen nach Vannotti (188) gegen eine Hemmung der Eisenzufuhr oder gegen eine Eisenverwertungsstörung im Knochenmark selbst, wie es nach Vannotti bei Bleianämie der Fall ist. Dagegen besteht eine starke Haemolyse, wofür das Auftreten von Protoporphyrin, Koproporphyrin III und die hohen Gallen- und Urinfarbstoffwerte sprechen. Duesberg (50) weist in seiner letzten Veröffentlichung auf das Mißverhältnis zwischen Erythropoese und Blutfarbstoffbildung hin. Die Erythropoese bleibt zurück, während der Farbstoffbildungsprozeß in schnellem Tempo vor sich geht. Aus diesen Gründen kommt es zu einem Farbstoffüberschuß, worauf der hohe Hb-Gehalt der roten Blutkörperchen zurückzuführen ist und die vermehrte Farbstoffabgabe hinweist. Dabei muß aber noch eine qualitative Alteration beim Farbstoffbildungsprozeß vorliegen, da neben der hohen Gallen- bezw. Urinfarbstoffproduktion noch vermehrt Porphyrine beider Isomerenreihen sowie Haematin im Plasma auftreten. Duesberg (49) konnte zeigen, daß Haematinämie stets auf Leberschädigung beruht. Brugsch

(28, 29) beobachtete nach Verabreichung von haemoglobinreicher Kost eine starke Stuhlporphyrinerhöhung, ohne daß die Urinporphyrinausscheidung wesentlich dadurch beeinflußt wurde. Er schließt daraus, daß bei abnormer Darmflora (Dysbakterie) die hohe Stuhlporphyrinausscheidung deswegen beobachtet wird, weil wegen der erschwerten Porphyrinresorption im kranken Darm das Porphyrin fast vollständig mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Diese Annahme kann jedoch nicht den Befund von Watson (208) erklären, der im Stuhl Koproporphyrin I fand, ebensowenig die Beobachtung von Dobriner (43), der nur Koproporphyrin I im Stuhl nachweisen konnte. Die Porphyrinproduktion bezw. Porphyrinausscheidung verhält sich umgekehrt zum Blutbild und zum Hb-Gehalt des Blutes, wie es Thiel (181) fand. Beim Einsetzen der normalen Knochenmarksreaktion bei den sogenannten „Remissionen", die durch eine plötzliche und starke Vermehrung der Retikulocyten („Retikulocytenkrise"), der roten Blutkörperchen, des Haemoglobins und der Cholesterinwerte, sowie durch Senkung bezw. Verschwinden des Plasmahaematins charakterisiert sind, gehen die Porphyrinausscheidungswerte sogar bis zur Norm zurück. Es läßt sich auch ein paralleler Verlauf von Protoporphyrin I- und Urobilinausscheidung feststellen, wie dies neuerdings Dobriner (44) beschrieb. Außerdem fanden Duesberg (50), sowie Heilmeyer und Plötner (104) während der Remissionen bei der perniziösen Anämie eine Senkung im Plasmaeisengehalt, während das Knochenmarkseisen zunahm. Diese Befunde könnten für eine gestörte Eisenverwertung sprechen. Lichtwitz (132) teilt einen Fall von Cooley Anämie mit, bei dem die Ausbreitung der Erythropoese über das Knochenmark hinaus, die erhöhte R.B.K Resistenz, sowie die Mißleitung der Farbstoffbildung in die Richtung des Porphyrins (eine Porphyrinurie vorlag) werden zusammen als Zeichen embryonaler Blutbildung angesehen.

Bleivergiftung.

Bei Bleivergiftung besteht als wesentliches Krankheitszeichen stets eine Vermehrung der Porphyrinausscheidung sowohl durch Urin als auch durch den Stuhl. Vigliani und Angeleri (197) fanden Protoporphyrin im Blut. Nach Grotepaß (88) handelt es sich um Koproporphyrin III. Die hohe Porphyrinausscheidung ist ein sehr sicheres Zeichen für die Bleivergiftung und kann sogar zuerst vor allen anderen klinischen Symptomen auftreten. Günther (91) verglich die Symptome der Porphyrie mit denen bei Blei-Intoxikationen. Die Bedeutung der vermehrten Porphyrinausscheidung ist heute bei der Bleivergiftung von allergrößtem diagnostischen Werte. Die Porphyrinaus-

scheidung kann sehr hohe Werte erreichen und u. U. das Bild einer akuten Porphyrie zeigen. Allerdings scheint die Porphyrinurie und das Auftreten von Bleikoliken kein klinisch paralleler Vorgang zu sein, wie Brugsch (27) betont. Vannotti (190) studierte die Beziehungen des „leicht abspaltbaren" Bluteisens zum Hb- und Porphyrinstoffwechsel. Er fußt dabei auf den Beobachtungen von Borst und Königsdörffer (25) und H. Müller (140), die bei der Porphyria congenita über eine vermehrte Ablagerung von Eisen in den verschiedenen Organen berichten. Dabei kommt er zu der Auffassung, daß die „Insuffizienz" des Eisenanteils beim Hb-Stoffwechsel pathogenetisch als eine pathologische Porphyrinbildung anzusehen sei. Er hat weiter die bei der Bleivergiftung auftretende Anämie auf eine Hemmung der Eisenverwertung in den blutbildenden Organen zurückgeführt.

Wir kennen noch eine Reihe von Krankheiten mit vermehrtem Blutzerfall und Freiwerden von Hb innerhalb der Blutbahn. Bei diesen Krankheiten greift die schädliche Noxe nicht die blutbildenden Organe selbst, sondern die roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blut an. Es handelt sich dabei entweder um eine Vermehrung der blutzerstörenden Tätigkeit des Retikuloendothels oder um eine verminderte Blutkörperchenresistenz oder um Beides. Es kommen dafür eine Menge verschiedener Noxen in Betracht. Die beiden charakteristischsten Krankheiten mit vermehrtem Blutzerfall und intakter Erythropoese sind der haemolytische Ikterus und die Kältehaemoglobinurie. Die Angaben der verschiedenen Autoren über die Porphyrinausscheidung beim haemoloytischen Ikterus stimmen nicht überein. Eine vermehrte Porphyrinausscheidung ist sehr selten. Carrié (33) berichtet über eine solche bei Haemolyse. Schreus und Carrié (160, 164) sowie Carrié (33) führen die erhöhte Porphyrinausscheidung beim Fieber, bei der Phenylhydrazin- und Salvarsanvergiftung auf eine Haemolyse zurück. Heilmeyer (102) gibt entgegengesetzte Resultate an. Dobriner, Strain, Localio, Keutmann und Stephens (47) berichten über hohe Werte von Koproporphyrin I-Ausscheidung bei Ikterus haemolyticus, die nach Milzexstirpation absanken. Watson (209) fand Koproporphyrin I im Stuhl stark vermehrt. Andere Autoren (Heilmeyer (102), Vannotti (188) u. a.) fanden wiederum normale Werte. Über einen Fall von haemolytischem Ikterus berichten wir weiter unten.

Eine besondere Beachtung verdient der Fall von Angeleri und Vigliani (3), bei dem neben einer Porphyrinerhöhung im Blut (leichte Erhöhung des Protoporphyrins der Erythrocyten und Auftreten von Porphyrin im Blutplasma) keine deutliche Porphyrinurie be-

stand, was die Autoren der intakten Leberfunktion zusprechen. Daraus ergibt sich, daß nicht jede Haemolyse offenbar mit einer erhöhten Porphyrinurie einhergeht. Es ist anzunehmen, daß bei Fällen mit Blutzerfall nur dann eine erhöhte Porphyrinausscheidung besteht, wenn eine latente Störung des Porphyrinstoffwechsels vorliegt, also ein Hindernis im normalen biologischen Abbaumechanismus des Haemoglobins zu Urin- und Gallenfarbstoff. Es wäre daran zu denken, daß eine starke Belastung des Blutabbaumechanismus durch plötzliches Freiwerden größerer Hb-Mengen Anlaß zu vermehrter Porphyrinbildung sein könnte. In solchen Fällen könnte die vermehrte Porphyrinausscheidung auf Kosten des Gallenfarbstoffes zustande kommen. Über dieses Gebiet fehlen jedoch qualitative und quantitative Angaben. Diese Ansicht kann die Befunde Watsons sowie Dobriners, die eine Vermehrung von Koproporphyrin I fanden, nicht erklären. Dobriner (45—47) faßt die Koproporphyrin I-Ausscheidung als einen Index der blutbildenden Fähigkeit des Organismus auf.

Hämochromatose.

Bei der Hämochromatose, die auf einer Störung des Eisenstoffwechsels beruht, kommt nicht selten eine Erhöhung der Porphyrinausscheidung vor. Man kann dabei an eine Störung der Mobilisation des gespeicherten Eisens (Eppinger), an Haemolyse (Kühl) (123), an gestörte Ausscheidung durch Blockierung des Retikuloendothels (Vannotti) (188, 191), an mangelhafte Verwertung des Eisens bei der Hb-Bildung (Naegeli) (141) u. a. m. denken. Wir fanden bei einem Fall von Haemochromatose mäßig hohe Urinporphyrinwerte (ca. 180 γ pro Tag), während die Ascitesflüssigkeit des Kranken nur Spuren von Porphyrin aufwies. Kühl (123) betont vielleicht mit Recht, daß es erst im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit zu einer hohen Porphyrinausscheidung kommt.

Nach diesen Überlegungen dürfen wir wohl im großen und ganzen Duesberg (51) zustimmen, der bei Anämien mit gestörter Regeneration, bei denen der blutfarbstoffbildende Mechanismus tiefgreifend verändert ist, eine erhöhte Porphyrinausscheidung beobachtete. Dieser Autor begründet seine Ansicht weiterhin dadurch, daß bei allen solchen Formen von Anämien, wie die Bleianämie, die Sulfonalanämie, die perniciöse Anämie und die Porphyrie eine Vermehrung der Erythroblasten nachweisbar ist, die von Borst und Königsdörffer (25) als Bildungsstätte des Porphyrins angesehen werden. Im Gegensatz zu diesen Anämien findet man bei den Krankheitszuständen, die mit lebhafter Regeneration, Vermehrung der Reticulocyten und Vermehrung der Sauerstoffzehrung des Blutes einhergehen, eine normale Porphyrinausscheidung.

Außer den oben erwähnten Krankheiten, die durch starken Blutzerfall charakterisiert sind, gibt es noch krankhafte Zustände, die mit einem abnorm starken Abbau von Muskelfarbstoff einhergehen. Es handelt sich hierbei zumeist um die Myoporphyrie, die sich im Lauf entzündlicher oder degenerativer Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur entwickelt. Der Zusammenhang des Muskelschwundes mit der Porphyrinurie wird dadurch erklärt, daß der Muskelfarbstoff unter pathologischen Bedingungen und vielleicht besonders auf konstitutioneller Basis aus der Muskelzelle mobilisiert wird und als Fremdkörper zur Ausscheidung kommt. Dabei entsteht durch fehlerhaften Abbau aus Myoglobin ebenfalls Porphyrin (189). Es ist von Interesse, hier die ältere Ansicht von Hans Fischer (58) zu erwähnen, nach der durch Abbau von Hb-Bilirubin und durch Abbau von Myoglobin Porphyrin entsteht.

Bei Krankheiten mit verzögertem Blutzerfall stimmen die Angaben in der Literatur über die Porphyrinausscheidung nicht überein. Es handelt sich insbesondere um das Syndrom der Polycythämie (Vaquéz, Gaisböck). Man nimmt allgemein an, daß bei dieser Krankheit eine große Aktivität des Knochenmarks mit vermehrter Produktion bei relativ geringem Zerfall der Erythrocyten (Eppinger) besteht. Günther (88) beschreibt 3 solche Fälle mit vermehrter Porphyrinausscheidung. Carrié (33) fand bei einem Fall von Polycythaemie (Typus Vaquéz) niedrige Harnporphyrinwerte, die nach einer intensiven Roe-Bestrahlung des Skelettsystems bei Abnahme der Blutwerte einen entsprechenden Anstieg aufwiesen. Über ähnliche Resultate berichtet Dobriner (47), der einen beträchtlichen Anstieg des Urinporphyrins in einem Fall von Polycythämie feststellte, nach künstlich hervorgerufenen Blutzerfall (Phenylydrazin). Vannotti (188) hat ebenfalls zwei Fälle dieser Krankheit beobachtet. Bei einem Fall (Vaquéz) bestand eine Milzvenenthrombose mit Erhöhung des Urinporphyrins. Dies schrieb Vannotti (188) einem vikariierenden Blutabbau zu. Bei dem anderen Fall dagegen (Gaisboeck) war die Porphyrinausscheidung niedrig. Besondere Erwähnung verdient der von Lichtwitz (132) beschriebene Fall. Es handelte sich um eine Kombination von Syndromen: Simmondsche Kachexie mit Polyglobulie, Albuminurie, Polyurie, Hypertonie und vermehrter Koproporphyrinurie. Dieser Fall, sowie ein von Poulikakos und Tropp (148) beobachteter Patient mit Diabetes insipidus, bei dem trotz einer niedrigen und konstanten Urinporphyrinkonzentration eine absolute Hyperporphinurie vorlag, weisen auf die Möglichkeit einer zentralnervösen (Zwischenhirn) Regulation des Porphyrinstoffwechsels hin. Neuerdings weist auch Zorn (221) auf den Zusammenhang des Porphyrinstoffwechsels mit dem Diencephalon hin.

Wir verzichten absichtlich auf die Beschreibung anderer Störungen des Porphyrinstoffwechsels, wie z. B. Porphyrien, Intoxikationen usw. und haben uns nur auf die Störungen im Porphyrinstoffwechsel beschränkt, die für das Thema dieser Arbeit von besonderer Bedeutung sind.

Ich möchte nochmals zusammenfassend einen Überblick über die

Theorien des Porphyrinstoffwechsels

geben. Wir unterscheiden eine exogene und eine endogene Herkunft der Porphyrine. Die exogene Herkunft spielt bei den meisten Krankheiten eine untergeordnete Rolle. Auf die einzelnen Punkte ist im vorangegangenen Teil der Arbeit bereits ausführlich eingegangen worden. Die entscheidenste Bedeutung kommt dem endogenen Porphyrin zu. Wegen der engen chemischen Verwandtschaft mit dem Blutfarbstoff (bezw. Myoglobin und Zellhaemin) und den zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen, die einen Zusammenhang dieser Farbstoffe mit den Porphyrinen sehr wahrscheinlich machen, pflegt man häufig die Porphyrinentstehung zum Blutfarbstoffwechsel in Beziehung zu setzen. Diese Beziehung ist nach zwei verschiedenen Richtungen hin denkbar. Es besteht die Möglichkeit, daß das Porphyrin im Organismus während des Haemoglobin-Aufbaus entsteht, bevor es mit Globin und Eisen zum Haemoglobin synthetisiert wird. Es könnte als Protoporphyrin frei in der Blutbahn kreisen und zum Umbau, bezw. Abbau und als Koproporphyrin zur Ausscheidung kommen. In diesem Fall könnte auch das Bilirubin für die Porphyrinbildung herangezogen werden. Dies wurde schon erwähnt. Hans Fischer und Linder (72) ist es gelungen, die Bilirubinsäure und das Bilirubin selbst in Mesoporphyrin überzuführen. Als wichtigste Stütze dafür, daß Porphyrin als Zwischenstufe beim Hb-Aufbau entsteht, kann die Beobachtung von Borst und Königsdörffer (25) gelten, daß die Erythroblasten besonders reich an Protoporphyrin sind. Außerdem zeigen die Erythroblasten noch eine schmutzige, orangerote Fluoreszenz, die diese Autoren einem Pyrrolkomplex zuschreiben, der als Übergang zur Hb-Synthese aufgefaßt wird. Dies alles weist auf die engen Beziehungen des Porphyrins zur Hb-Synthese hin. Auch Günther (91) nimmt diesen Weg an; er hat noch an eine Porphyrinsynthese in der Haut bei Porphyrien gedacht. Auch Fischer (64, 69) vertritt die Aufbautheorie und glaubt nicht, daß unter normalen Bedingungen der Abbau des Haemoglobins zu Bilirubin über die Porphyrinstufe führt. Die Beobachtung von Fink und Hoerburger (81), daß im normalen Urin Ko-

proporphyrin I ausgeschieden wird, ist mit diesen Vorstellungen nur schwer in Einklang zu bringen, da ein Übergang des Isomeren III zum Isomeren I ohne völlige Aufspaltung des Porphyringerüstes nach Fischer unvorstellbar ist. Wie oben erwähnt hat neuerdings Grotepaß (89) mitgeteilt, daß er im normalen Urin beide Porphyrinisomeren gefunden hat. Jedoch scheint es, daß das letzte Wort über den normalen Urinporphyrinstoffwechsel noch nicht gesagt ist. Wenn die Umwandlung der einzelnen Isomeren ineinander leicht möglich wäre, würden die Porphyrieerkrankungen eine große Stütze für die Aufbautheorie sein. Auffällig ist bei diesen Krankheiten, daß kaum eine Störung des Blutfarbstoffwechsels besteht, obwohl täglich ungeheure Mengen von Porphyrinen ausgeschieden werden (155). Besonders bei den akuten Porphyrien fehlen die gewöhnlichen Symptome einer Haemolyse völlig (Waldenstroem) (200). Es wurde oben schon erwähnt, daß die bei Porphyriekranken beobachtete positive Aldehydreaktion keiner Urobilinogenurie entspricht. Es handelt sich dabei um Pigmente, die mit Urobilin nichts zu tun haben. Nach Waldenstroem (200) kommt nur bei sehr wenigen Fällen akuter Porphyrien eine Anämie vor. Von Garrod (zit. nach Waldenstroem) wurde sogar eine Kranke beobachtet, bei der sich trotz bestehender Porphyrie eine vorhandene sekundäre Anämie weitgehend besserte. Manchmal kommt sogar eine Polyglobulie vor, die jedoch auf starken Flüssigkeitsverlust durch Erbrechen zurückzuführen ist (Waldenstroem).

Ein anderer Weg zur Porphyrinentstehung ist der des Haemoglobin-Abbaus. Es besteht die Möglichkeit, daß nach Abspaltung des Eisens und des Globins im Laufe des Haemoglobinabbaus zu Bilirubin als Zwischenstufe Protoporphyrin durchlaufen wird, welches selbst sehr schnell weiter in Bilirubin umgewandelt werden könnte. Bestände eine Stoffwechselstörung in dieser Abbaukette, so könnte es zu einer „Stauung" in der Porphyrinstufe kommen, und das vermehrt vorhandene Porphyrin würde in mehr oder minder starkem Maße ausgeschieden werden. Kämmerer (113) vergleicht das Auftreten des Porphyrins bei einer vermutlichen Störung im Hb-Abbau mit der Alkaptonurie, bei der die Homogentisinsäure als Zwischenprodukt des Abbaus zyklischer Aminosäuren auftritt. Wie leicht Porphyrin aus Blut-, Blatt- und Muskelfarbstoff-Abbau außerhalb des Organismus und in Darmkanal entstehen kann, wurde schon beschrieben. Es besteht demgemäß die Überlegung zu Recht anzunehmen, daß auch innerhalb des Organismus ein solcher Vorgang im Bereich des Möglichen liegt. Außerdem haben wir ja gesehen, daß zahlreiche pathologische Zustände, die durch vermehrten Blutzerfall charakterisiert sind. z. B. perniciöse Anämie, Malaria, Intoxikationen usw. mit einer vermehrten Porphyrinausscheidung ein-

hergehen. Schreus und Carrié (33, 160), die übrigens die wichtigsten Vertreter der Abbautheorie für Porphyrinentstehung sind, schreiben die bei Fieber und nach Phenylhydrazin- und Salvarsaninjektion auftretende hohe Porphyrinausscheidung einem vermehrten Blutzerfall zu. Weiterhin haben diese Autoren eine Porphyrinentstehung beim Blutfarbstoffabbau durch Lebergewebe experimentell feststellen können, was von Vannotti (188) bestätigt wurde. Bei diesen Versuchen ist jedoch die Mitwirkung anderer Faktoren, besonders der Fäulnis, nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Hier muß man die von Dobriner (42—47)) vertretene Auffassung in Erwägung ziehen, nach der zwischen Porphyrin I- und Hb-Bildung eine quantitative Relation besteht, obwohl ein indirekter Zusammenhang zwischen diesen beiden Farbstoffen läßt sich nicht nachweisen. Porphyrin I Produktion und haematopoetische Aktivität sind parallele Vorgänge.

Enge Beziehungen zwischen haematopoetischer Aktivität und Erythrozytenprotoporphyrin beschrieben neuerdings de Langen und Grotepass (128).

Eigene Versuche.

Aus dem kurzen Überblick, der im Vorhergehenden gegeben wurde, sieht man, daß trotz intensiver Forschung noch sehr viele Probleme des Porphyrinstoffwechsels ungeklärt sind oder überhaupt noch keine zufriedenstellende Beantwortung erfahren haben. Es ist immer noch nicht eindeutig entschieden, ob Porphyrin beim Aufbau oder beim Abbau des Blutfarbstoffes innerhalb des Organismus entsteht. Trotz zahlreicher klinischer und experimenteller Untersuchungen läßt sich immer noch nichts Einheitliches darüber sagen (13, 200). Wegen der Dringlichkeit der Frage, ob Porphyrin beim Abbau des Haemoglobins als Zwischenprodukt entsteht oder nicht, habe ich es mir zur Aufgabe gesetzt, die Urinkoproporhyrinausscheidung beim Menschen zu untersuchen bei solchen Zuständen, wo freies Haemoglobin sowohl innerhalb als auch außerhalb der Gefäße vorhanden ist. Ich bestimmte systematisch die Urinkoproporphyrinausscheidung bei 10 Fällen von Bluttransfusion vor und nach dem Eingriff. Weiterhin untersuchte ich die Porphyrinausscheidungsverhältnisse bei einem Fall von Ikterus haemolyticus, und bei zwei Fällen mit Thrombopenie. Bei weiteren 5 Fällen wurde der Harnporphyrinstoffwechsel nach größeren Eigenblutinjektionen genauestens verfolgt. Bevor ich auf die einzelnen Fälle eingehe, muß ich noch einiges über den Blutzerfall nach Bluttransfusionen vorausschikken. Aus der Literatur geht hervor, daß nach jeder Bluttransfusion bald ein Teil der infundierten roten Blutkörperchen zugrundegeht, wodurch Haemoglobin in der Blutbahn frei wird. Wildegans (213, 214) spricht von einer Haemolyse, während Kühl (zit. nach Wildegans) auf Grund quantitativer Urobilinausscheidungsbestimmungen nach Transfusionen zu dem Schluß kommt, daß das mit dem transfundierten Blut übertragene Haemoglobin sofort angegriffen und schnell abgebaut wird. Außerdem bestimmten Kunz und Zacherl (125) die Milzgröße und den Eisengehalt der Milz nach Transfusionen bei Tieren. Sie haben in allen Fällen eine Milzvergrößerung und eine deutliche Vermehrung des Eisengehaltes der Milz in 75% der Fälle festgestellt. Zu ähnlichen Resultaten kamen später Kunz und Weber (126) auf Grund von Bestimmung des Eisengehaltes der Milz bei nach Bluttransfusionen gestorbenen Menschen und getöteten Kaninchen. Sie kommen auf Grund dieser Ergebnisse zu dem Schluß, daß wenige Stunden nach der Transfusion bereits die Zerstörung der roten Blutkörperchen einsetzt. Ich habe das Bilirubin im Blut in

einigen Fällen vor und nach der Transfusion quantitativ bestimmt und bei den meisten Fällen eine deutliche Vermehrung des Bilirubins festgestellt. Das Bilirubin im Serum wurde stufenphotometrisch nach der sehr exakten von Jendrassik und Cleghorn (Bioch. Zeit. 1, 1937) angegebenen Methode. Thiel (181) hat als einziger bisher die Urinporphyrinausscheidung nach Transfusionen untersucht und gibt eine kleine Erhöhung an, ohne erschöpfende Daten zu unterbreiten.

Borst und Königsdörffer (25) haben den Hb-Umsatz in Haematomen bei Tieren und Menschen verfolgt, ohne bei dem Hb-Abbau zu Haematoidin (Bilirubin) eine Porphyrin-Zwischenstufe nachweisen zu können. Sie haben jedoch das Urinkoproporphyrin nicht quantitativ bestimmt und sich nur auf histologisch-mikrochemische Untersuchung beschränkt.

In der ganzen Literatur abe ich keine Angaben über den Porphyrinstoffwechsel bei extravasalem Blutzerfall gefunden.

Ich bestimmte bei den Personen, bei denen eine Bluttransfusion oder eine Eigenblutinjektion vorgenommen wurde, sowohl mehrere Tage vor dem Eingriff als auch einige Tage nachher genauestens die Porphyrinausscheidung. — Bei einigen Fällen wurde die Bestimmung der Urinkoproporphyrinausscheidung auf mehreren Tagen nach der Transfusion erstreckt. Nach Wildegans (212) findet nach ca 10 Tagen eine Beschleunigung des Zugrundegehens der infundierten R.B.K. statt.

Die Kranken, bei denen die Transfusionen durchgeführt wurden, stammten von dieser Klinik, auf die Krankengeschichte eines jeden Einzelnen wird später genauestens eingegangen werden.

Methodik.

Zur Bestimmung des Koproporphyrins im Harn habe ich die Methode von Fikentscher (79) benützt, die von Tropp und Penew (185) und später nocheinmal von Tropp und Hoffmann (186) verbessert wurde. Der Vorteil dieser Modifikation besteht vor allem in der automatischen Extraktion des Urins mittels eines Perforators, wodurch viel Zeit und Material erspart wird. 75 ccm des 24-Stunden-Urins werden mit etwa 15 ccm Eisessig angesäuert und in das lange Glasrohr des Perforators (nach Kutscher) hineingeschüttet. Als Vorlage dienen zur Extraktion etwa 300 ccm Äther. Nach 1½ Stunden ist das Porphyrin auf dem Wasserbad quantitativ extrahiert. Nach Abschluß der Extraktion wird der Urin mit dem darüberstehenden Äther in einen Schütteltrichter gegossen und die wässerige Flüssigkeit abgetrennt. Der gesamte Äther wird gesammelt. Man läßt ihn noch einige Zeit im Schütteltrichter stehen, damit sich wässerige Anteile

zu Boden setzen, die abgetrennt werden. Es ist sreng darauf zu achen, daß das gesamte Volumen des Äthers, bevor der Äther zur Waschung gelangt, 300 cm beträgt. Der fehlende Äther muß zugefügt werden. Jetzt wird der Extraktäther, der das gesamte Porphyrin enthält, mit destilliertem Wasser mehrmals bis zur völligen Säurefreiheit gewaschen. Dazu ist häufig 18maliges Ausschütteln mit je 50 ccm Wasser erforderlich. Dieses Verfahren ist unerläßlich, um einwandfreie Porphyrinfluoreszenz zu erreichen. Ist der Ätherextrakt ausgewaschen, wird ihm das Porphyrin mittels 5%iger Salzsäure entzogen. Man kommt meistens mit 7—8maligem Durchschütteln von je 2 ccm 5%iger Salzsäure aus. Alle Einzelfraktionen in ein 20 ccm-Kölbchen gesammelt. Das Fehlende an diesem Volumen wird mit 5% Salzsäure ergänzt. Es ist stets vor der Ultraviolettlampe zu kontrollieren, ob mit der Salzsäure ales Porphyrin dem Äther entzogen ist. Die quantitative Bestimmung erfolgt im direkten Strahlengang des UV-Lichtes der Hanauer Quarzlampe im Pulfrichschen Stufenphotometer der Firma Zeiß (roter Filter). Die Bestimmung der Fluoreszenz ist eine Vergleichsbestimmung gegen eine 0,06 mg%ige Standardlösung, die aus einer $1^0/_{00}$ Koproporphyrin-I-Lösung gewonnen wurde, die wir der Freundlichkeit von Herrn Geheimrat Hans Fischer verdanken. Die Ablesung erfolgt aus einer Aichkurve, die vor Beginn der Untersuchung aufs sorgfältigste herzustellen ist und die in den zu erwartenden Konzentrationen eine gerade Linie ergibt.

Durch die oben angegebene Methode entgeht ein geringer Teil des Urinporphyrins unseren Messungen. Wir haben jedoch bewußt auf die Errechnung dieses Verlustes verzichtet, da es sich bei den folgenden Untersuchungen um vergleichende Porphyrinwerte handelt.

Harnporphyrinstoffwechsel nach Bluttransfusionen

Fall 1. Kn. ♂, 50 J. alt, Eisenbahnschaffner. Diagnose: Hypochr. Anämie. Cöcem Tumor. Der Kranke war zum erstenmal vom 1. 6.—3. 7. 1937 in stationärer Behandlung. Die Diagnose lautete damals: essentielle hypochrome Anaemie. Bei der Einweisung bestand 44% Hb, 3,6 Mill R.B.K., 0,6 F.I., normale Leukocystenwerte, normales differentiales Blutbild. Senkung mit 45 mm erhöht. Es bestand gleichzeitig eine histamin-refraktäre Achylie. Keinerlei Zeichen von Perniciosa. Die Anämie trotzte einer jeglichen Behandlung. Campolon, Gabe von 6 g, Fe red. sowie Arsenbehandlung konnten den Blutbestand nicht ändern. Am 21. 6. Bluttransfusion von 600 ccm. 12 Tage später Blutbestand: 47% Hb, 4,7 Mill. R.B.K., normale Leukozytenzahl, Senkung 42 mm. Entlassen.

Zeitweilig war in der rechten Nierengegend ein druckempfindlicher Tumor zu palpieren. Roe-Untersuchung des Nierenharnwegsystems ergab keinen pathol. Befund. Der Kranke suchte am 21. 10. 37 wiederum die Klinik auf. Blutbestand: Hb 35%, R.B.K. 4,1 Mill., F.I. 0,4 Leuko. 12 000, Differentialblutbild normal,

Senkung 50 mm. Am dritten Tag des Krankenhausaufenthaltes Bluttransfusion von 600 cmm. Anstieg des Hb auf 52%, 3,9 Mill R.B.K., F.I. 0,6. Der Kranke wurde wiederum mit massiven Dosen von Fe (Ferrostabil, Ce-Ferro) behandelt. Am 3. 11. zweite Bluttransfusion von 700 ccm. Anstieg des Hb auf 58%. Diätetisch: Leberdiät. Am 18. 11. dritte Bluttransfusion von 700 ccm, die einen Anstieg des Hb auf 75% und 4,5 Mill. R.B.K. mit einem F.I. von 0,8 brachte. Der Verdacht eines Tumors blieb immer noch bestehen, um so mehr als die Senkung unvermindert hoch blieb und derStuhlzeitweilig schwachpositive Blutreaktion zeigte. Am 26. 11. traten ileusartitge Beschwerden mit starkem Miserere auf, die den Verdacht eines stenosierenden Prozesses im Dickdarmgebiet sehr wahrscheinlich machten. Die Roe-Untersuchung ergab den Verdacht eines Coecumtumors. Die sofort ausgeführte Operation bestätigte die Diagnose. Die Chirurg. Klinik übernahm die weitere Behandlung. Der Tumor konnte bei einer zweiten Operation entfernt werden. Während des ganzen Krankenhausaufenthaltes bestanden zumeist subfebrile Temperaturen zwischen 37 und 38°. Nach der ersten Bluttransfusion stieg die Temperatur unter Schüttelfrost auf 38,5°. Sowohl die zweite als auch die dritte Bluttransfusion haten auf den Temperaturverlauf keinen Einfluß.

Tabelle I

Fall 1	Datum	Urinmenge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Kn.	2./3. 11. 37	900	0,01571	104,13	3. 11. Bluttdr. von 700 ccm (I)
♂	3./4.	1900	0,008139	154,65	Keine reaktive Temperatur-
	4./5.	1550	0,008139	126,16	erhöhung.
	5./6.	700	0,005612	39,28	
	6./7.	1150	0,010425	119,90	
	7./8.	950	0,005293	50,23	
	8./9.	1750	0,00700	122,50	
	9./10.	1750	0,005612	98,60	
	10./11.	1750	0,0052934	92,60	
	11./12.	2670	0,005453	145,60	
	12./13.	1180	0,009922	117,12	
	13./14.	2050	0,003830	78,51	
	14./15.	1230	0,007129	87,68	
	15./16.	1300	0,011385	147,95	
	16./17.	1720	0,007700	132,44	
	17./18.	2380	0,009922	236,14	18. 11. Bluttr. von 70 ccm (II)
	18./19.	1400	0,008618	120,65	18. 11. Bluttr. von 700 ccm (II)
	19./20.	1450	0,0069426	100,67	Keine reaktive Temperatur-
	20./21.	2320	0,007288	169,08	erhöhung.
	21./22.	1050	0,006118	64,24	
	22./23.	1600	0,007953	127,25	
	23./24.	2750	0,005453	149,95	
	24./25.	1600	0,008618	137,90	Ileus. Darmverschluß
	25./26.	600	0,018610	111,66	

Fall 2. Br. ♂, 44 J., Vertreter, Klinikaufenthalt: 7. 9. bis 30. 9. 1937. Diagnose: Akute lymphatische Leukämie. Es fanden sich sowohl am Hals als auch in den Schenkelbeugen zahlreiche kleine Drüsenpakete. Die Milz war eben tastbar, die Leber wies kleine Vergrößerung auf. Das Blutbild zeigte 35% Hb, 2,1 Mill. R.B.K.; F.I. 0,83, Leuko 38 200, davon 90% Lymphozyten. Sternalpunktat ergab den typischen Befund eine lymphatischen Leukämie. Die Temperatur war ständig erhöht und schwankte zwischen 37 und 39°. Die Senkungsgeschwindigkeit der R.B.K. war mit 32 mm erhöht. Im Urin fanden sich keine pathol. Bestandteile, insbesondere kein Urobilinogen. Das Roe-Bild des Thorax zeigte lediglich eine etwas dichte Lungenzeichnung. Wegen der Schwere des Krankheitsbildes machten wir am 16. 9. die erste Bluttransfusion von 400 ccm. Die Temperatur schwankte an den Tagen vor dieser Transfusion zwischen 37,5 und 38,5 und wurde durch die Transf. selbst nicht beinflußt; im Gegenteil sank sie an den drei folgenden Tagen auf 37—37,5° ab. Trotz der Transfusion blieb der Hb-Gehalt bei 30%, R.B.K. 1,4 Mill., F.I. 0,9. Leuko 46 400 bei unveränderter Zusammensetzung. Da der Zustand des Pat. sich weiterhin verschlechterte, am 31. 9. zweite Bluttransfusion von 600 ccm. Im Anschluß an die Transfusion trat Schüttelfrost und Temperaturerhöhung bis 40,8° auf. Am nächsten Tag Temperatur wieder 38°. Zwei Tage nach der Transfusion betrug das Hb wiederum nur 33% bei 1,2 Mill. R.B.K. und 24 600 Leukozyten. Trotz dieses sehr schlechten Zustandes entschlossen wir uns, eine Roe-Bestrahlung durchzuführen, die wir 4 Tage später nochmals wiederholten. Durch die Roe-Bestrahlung hatte sich der Zustand wesentlich verschlechtert. Das Hb war auf 22% abgesunken, allerdings waren die Leukozyten auf 12 000 reduziert. Patient auf Wunsch der Angehörigen in moribundem Zustand entlassen.

Tabelle II

Fall 2	Datum	Urinmenge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Br.	15./16. 9. 37	1200	0,009775	117,30	
♂	16./17.	2050	0,010972	224,93	16. 9. Bluttr. v. 400 ccm (III)
	17./18.	1300	0,008113	105,46	Keine Beinflussung der zwischen
	18./19.	1030	0,007847	80,82	37,5° u. 38,5° schwank. Tempera-
	19./20.	2000	0,012820	256,41	turen.
	20./21.	1530	0,013320	203,79	
	21./22.	1360	0,009310	126,51	
	22./23.	2550	0,005320	136,26	
	23./24.	1520	0,006660	101,23	23. 9. Bluttr. v. 600 ccm (IV).
	24./25.	920	0,010972	100,92	Schüttelfrost und Temperatur-
	25./26.	820	0,008778	70,87	reaktion.

Fall 3. Mat. ♂, 26 J., Laborant. Diagnose: Colitis mucosa. Erstmals im Februar 1937 in klinischer Beobachtung, mit der typischen Erscheinung einer Dickdarmerkrankung mit Blut- und Schleimabgang. 7tägige strenge Apfeldiät und Normalisierung des Stuhlganges. Am 1. 2. 1938 suchte Pat. erneut die Klinik wegen desselben Leidens auf. Wiedrum durchfällige Stühle mit Schleim- und Blutbeimengungen. Rektoskopisch: diffuse Gefäßinjektionen der Schleimhaut mit zahlreichen Granulationen und einigen stecknadelkopfgroßen Blutungen in den tieferen Darmabschnitten. Röntgenologisch: entzündliche Veränderungen im unteren Teil des Descendens und des Sigma. Das Krankheitsbild war diesmal wesentlich schwerer. Nach 5tägier strenger Apfelkur keine Normalisierung des Stuhles. Dünnbreiige Stühle mit Blutbeimengungen. 13. 1. erste Bluttransfusion von 600 ccm. Es trat eine gewisse Besserung des Stuhlaussehens ein. Der Stuhl wurde dickbreiig, behielt aber seine Blutbeimengungen. Am 15. Tage Yatren-Einläufe, die am 9. Tag den Erfolg hatten, daß der Stuhl normal und blutfrei war. 22 Tage nach der ersten Tr. wurde eine zweite Bluttr. von nochmals 600 ccm gemacht, um bei normalem Stuhle und gutem Allgemeinbefinden eine Umstimmung des Organismus zu erzielen. Nach beiden Transfusionen trat eine reaktive Temperaturerhöhung auf 38,5—39° ein, die etwa zwei Tage anhielt und dann langsam zu normalen Werten abklang. Fünf Tage vor der Entlassung wurde bei völligem Wohlbefinden und bei völlig normalem Stuhl eine *Eigenblutinjektion*[1]) von 60 ccm gemacht, die keine Temperaturreaktion ergab. Während des ganzen Krankenhausaufenthaltes wurde Schonkost unter Vermeidung von Kochsalz und sehr zahlreicher Verabreichung von Obst und Gemüse gegeben. Die ständige Blutkontrolle ergab, daß sich trotz des zeitweilig bestehenden Blutverlustes keine wesentlich sekundäre Anämie entwickelte. Die Blutwerte schwankten zwischen 80 und 95 Hb bei normalen Differenzierungswerten. Die Senkung während der ganzen Beobachtungszeit normal, Fieber wurde niemals, mit Ausnahme der Bluttransfusionen, beobachtet.

Tabelle III

Fall 3	Datum	Urinmenge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Mat.	7./8. 1. 38	460	0,010081	46,37	
♂	8./9.	580	0,0089376	51,83	
	9./10.	430	0,016600	71,38	
	10./11.	850	0,010425	88,61	
	11./12.	1400	0,006304	88,26	
	12./13.	1410	0,00496	69,10	13. 1. Bluttr. von 600 ccm (V). Bilirubin im Serium vor d. Transf. 0,3 mg%.
	14./15.	1750	0,007953	139,18	14 Std. nach d. Transf. 0,93 mg%
	13./14.	1350	0,00520	70,20	Temp.-Reaktion.

1) Über das Verhalten des Vrinporphyrinstoffwechsels nach dieser Eigenblutinjektion siehe S. 43.

(Tabelle III Fortsetzung).

Fall 3	Datum	Urin-menge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Mat.	15./16.	685	0,007608	52,11	
♂	16./17.	685	0,009443	64,68	
	17./18.	775	0,004309	33,40	
	18./19.	880	0,001700	15,00	
	19./20.	1170	0,004469	52,26	
	31. 1./1. 2.	875	0,002314	20,25	
	1./2.	900	0,002992	26,93	
	2./3.	700	0,003644	25,51	
	3./4.	900	0,006304	56,73	4. 2. Bluttr. von 600 ccm (VI) Temp. Reaktion
	4./5.	1250	0,003644	45,55	
	5./6.	500	0,016650	83,25	
	6./7.	570	0,006620	37,75	
	7./8.	700	0,002660	18,62	
	8./9.	—	—	—	
	9./10.	610	0,003165	19,30	
	10./11.	810	0,004974	40,29	

Fall 4. Bk. ♂, 42 J. alt, Landwirt. Krankenhausaufenthalt vom 30. 10. bis 9. 11 1937. Diagnose: Morbus Werlhofii. Es bestand hohe Temperatur von 39,5°, eine sehr schwere sekundäre Anämie, Hb 28%, R.B.K. 1,6 Mill., F.I. 0,87, Leuko 6200, Thromb. 15 000. Die Gerinnungszeit betrug 4 Min., die Blutungszeit war mit 30 Min. stark verlängert, Senkung 40 mm. Es bestanden keine Zahnfleischblutungen, dagegen waren die Extremitäten an vielen Stellen blau und rot verfärbt. Der sonstige innere Befund war o. B. Das ganze Krankheitsbild entwickelte sich langsam im Anschluß an eine linke Unterschenkelquetschung, die am 19. Oktober stattgefunden hatte. Die schmerzhafte Schwellung klang allmählich ab. In den ersten Tagen nach dem Unfall trat übler Geschmack auf, Frösteln und Appetitabnahme. Der Umgebung fiel die zunehmende Blässe des Kranken auf. Bei der Einweisung Bluttransfusion von 600 ccm. Schüttelfrost und Temperaturerhöhung bis 40,5°. Am nächsten Tag war das Hb wiederum auf 25% abgesunken, so daß gegen Abend eine neue Transfusion von 800 ccm durchgeführt wurde, die wiederum eine Temperaturerhöhung hervorrief. Das Hb stieg auf 40% an, fiel jedoch innerhalb der nächsten 2 Tage bei Temperaturen von 38—39,4° erneut auf 30% ab, so daß am 2. 11. eine dritte Transfusion von 800 ccm vorgenommen wurde. Hb-Erhöhung auf 50%, die aber keinen Bestand hatte. In den 3 nächsten Tagen fiel das Hb erneut auf 30% ab. Temperatur schwankte zwischen 37,5 und 38,8°. Puls war mit 100—140 stark erhöht. Während dieser Zeit Leukozytenzahl stets niedrig, 4200—4900, die Thromb. gingen niemals über 40 000 in die Höhe. Trotz intensiver Behandlung mit Cebion keinerlei Besserung. Der fortschreitende Blutzerfall war nicht aufzuhalten. Eine

Blutkultur erwies sich als steril. Wir entschlossen uns, nach Rücksprache mit Chirurgen, als letzte Maßnahme eine Milzexstirpation vornehmen zu lassen. Am 5. 11. wurde nochmals eine Bluttransfusion von 800 ccm durchgeführt und anschließend die Operation vorgenommen. Das Krankheitsbild blieb auch nach der Operation unbeinflußbar. Nach wie vor Temperatur zwischen 39,5 und 39°. Hb am 8. 11. wiederum auf 30% abgesunken, so daß denselben Tag die fünfte Bluttransfusion von 800 ccm vorgenommen wurde. Bei zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes Exitus am 9. 11. 37 früh.

Der Sektionsbefund ergab: Haemorrhagische Diathese mit Blutungen in Haut, Muskulatur, Perikard, Lungen, Schleimhäute des Magen- und Darmkanals, in Nierenbecken sowie in weiße Hirnsubstanz. Hochgradige Anämie, Herzmuskelverfettung, Stauungstranssudat in beiden Pleurahöhlen, Lungenödem, großes Haematom am linken Unterschenkel.

Histologischer Untersuchungsbefund: Leber: Erythrozytenphagozytose in den Kupffer'schen Sternzellen. Azinozentrale Fettdegeneration. Knochenmerk: egelrechte Myelopoese, an einzelnen Stellen etwas stärker auftretende Fettgewebsinseln, sowie auch geringe fibröse Partien. Auffallend ist eine relative Armut an Knochenmarksriesenzellen. Ein Teil dieser Zellen ist zudem auffallend klein mit vielfach etwas pyknotischen Kernen.

Das ganze Krankheitsbild macht neben der thrombopenischen Purpura den Eindruck einer Panmyelophthise.

Tabelle IV

Fall 4	Datum	Urinmenge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Bk.	3./4. 11. 37	1800	0,0143108	257,54	4. 11. Bluttr. v. 800 ccm (VII)
♂	4./5.	1800	0,009602	172,80	
	5./6.	1300	0,011225	145,92	
	6./7.	1900	0,007953	151,90	
	7./8.	1400	0,007953	111,35	8. 11. Bluttr. v. 800 ccm (VIII)
	8./9.	2870	0,006118	175,60	Immer braune Farbe des Ätherextraktes nach Zusatz von HCl Temperatur immer 39—39,5°.

Fall 5. Fl. ♀, 15 J. alt, Schülerin. Diagnose: Werlhof'sche Krankheit. Familienanamnese: o. B. 1934 traten erstmals starke Nasenblutungen auf. Nach geringstem Anstoßen blaue Flecken an Beinen beobachtet. Bei der damaligen Behandlung in der Kinderklinik wurde die Diagnose gestellt. Es bestand verlängerte Blutungszeit, Ausbleiben der Retraktion des Blutkuchens, positives Rumpel-Leedes Phänomen und starke sekundäre Anämie. Nach zweimaliger Bluttransfusion Bestrahlung der Milz, Eisen, As und Askorbinsure deutliche Besserung. Blutbefund war annähernd normal, die Thromb mit 24 000 immer noch stark vermindert. In der Zwischenzeit hat sich die Kranke wohlgefühlt und

zeigte keine Zeichen von Blutungsneigung. Seit 15. 11. 37 traten wieder Nasen- und Zahnfleischblutungen ein und ohne äußere Ursache blaue Flecken an den Unterschenkeln. Bei der Aufnahme bestand 90% Hb, 4,3 Mill. R.B.K., 11 000 Leuko, Differentialblutbild zeigte eine mäßig starke Linksverschiebung mit einer Lymphopenie. Blutungszeit mit 45 stark verlängert, Gerinnungszeit mit 7,5 Min. länger. In Mund und Nase fandten sich Zeichen verstärkter Blutungsbereitschaft, die Milz war gerade tastbar. Der sonstige innere Befund zeigte keine Besonderheiten. Senkung wenig erhöht und während des ganzen Klinikaufenthaltes normale Temperaturen. Cebionbehandlung. Milzbestrahlung. Am 3. 12. Bluttransfusion von 250 ccm ohne Temperaturreaktion. Die Kranke wurde weitgehend gebessert entlassen (18. 12. 37), nachdem sich der Blutbefund bis auf die immer noch erhöhten Leukozyten normalisiert und bei Blutungszeit auf 8 Min. und Gerinnungszeit auf 1 Min. sich gesenkt hatte.

Tabelle V

Fall 5	Datum	Urinmenge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Fl.	1./2. 12. 37	1850	0,004655	86,11	
♀	2./3.	1550	0,003644	56,48	3. 12. Bluttransf. v. 250 ccm (IX)
	3./4.	1300	0,004284	55,70	
	4./5.	1200	0,007607	91,29	Keine Temperaturreaktion. Ständig
	5./6.	900	0,009305	83,70	normale Temperat.
	6./7.	900	0,009305	83,70	

Fall 6. Kl. ♂, 63 J., Müller. Klinikaufenthalt: 31. 8. bis 2. 10. 1937. Diagnose: Verdacht auf Panmyelophthise. Der Kranke zeigte eine sehr blasse Hautfarbe. Die Skleren waren subikterisch, an beiden Unterschenkeln bestanden teigige Ödeme. An der linken Wade, am linken Kniegelenk wie am rechten Oberarm zeigten sich kleine Haematome. Die innere Untersuchung ergab keinen krankhaften Befund. Das Blutbild wies eine starke Anämie mit 35% Hb, 1,5 Mill. R.B.K., F.I. 1,1 und 36000 Leuko auf. Das Differentialblutbild ergab eine geringe Linesverschiebung. Poivilocytose, Anisocytose, Mikro-Makrocyten, Polychrome in geringer Zahl nachweisbar, getüpfelte R.B.K. Unter den Leukozyten fielen toxisch geschädigte Formen auf. Senkung mit 65 mm erhöht. Temperatur, Puls normal. Urin, Stuhl o. B. Am 9. 9. erste Bluttransfusion von 400 ccm ohne Temperaturreaktion. Das Blutbild war am nächsten Tag gegenüber dem Aufnahmebefund unverändert. Eine energische Eisen- und Campolonbehandlung blieb ohne sichtlichen Erfolg. Am 16. 9. war das Hb wieder auf 30% abgefallen. Es bestand immer noch eine Leukopenie mit 4400 Leukozyten. 18. 9. nochmalige

Bluttransfusion von 600 ccm. Schüttelfrost und Temperaturerhöhung auf 39,4°. Am nächsten Tag war Temperatur zur Norm abgefallen. Am 21. 9.: Hb 40%, R.B.K. 1,9 Mill., F.I. 1,1, Leukozyten 4200, Thromb. 46 000, Gerinnungszeit 3 Min., Blutungszeit 9.25, Retikulozyten 130. Unter fortgesetzter intensivster Campolon- und Eisentherapie stieg das Hb bis 27. 9. auf 50% an. Leuko- und Thrombopenie bestanden nach wie vor unbeeinflußt fort. Bei der Entlassung betrug die Senkung immer noch 65 mm. Es wurde daran gedacht ob nicht ein verborgenes Ca vorliegt. Jedoch blieben alle diagnostischen Untersuchungen in dieser Richtung ergebnislos.

Tabelle VI

Fall 6	Datum	Urinmenge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Kl.	15./16. 9. 37	1100	0,001330	14,63	
♂	16./17.	1860	0,003657	68,02	
	17./18.	680	0,003657	24,87	(Nur Tagesharn).
	18./19.	1830	0,003325	60,84	18. 11. Bluttransf. v. 600 ccm (X).
	19./20.	400	0,005652	22,61	Schüttelfrost u. Temper. Reaktion.
	20./21.	930	0,005652	52,56	
	21./22.	980	0,005320	52,13	
	22./23.	1050	0,002660	27,93	
	23./24.	1600	0,004123	65,96	
	24./25.	1100	0,006650	73,15	
	25./26.	1400	0,001995	27,93	

Harnprophyrinstoffwechsel nach Eigenblutinjektionen

Fall 7. Gr. ♂, 30 J. Diagnose: Chronischer Gelenkrheumatismus. Krankenhausaufenthalt vom 18. 1. bis 5. 3. 1938. Seit einem Jahre stellten sich beim Kranken Gelenkbeschwerden in den Knien ein, die immer stärker wurden. Die Schmerzen griffen später auch auf das Hüftgelenk und die Füße über. Fieber hat nie bestanden. Die innere Untersuchung ergab keinen krankhaften Befund. Temperatur, Senkungsreaktion und Blutbild waren normal. Als einziges Krankheitszeichen wurde eine schwachpositive Meineke-Tbc-Reaktion festgestellt. In den Gelenken wurden bei extremen Bewegungen Schmerzen geäußert. Zur Unterstützung der unspezifischen Therapie (Sulfrogel, Melubrin, Bäder) wurde am 28. Febr. eine Eigenblutinjektion von 85 ccm gemacht, die keinerlei Temperaturreaktion ergab.

Tabelle VII.

Fall 7	Datum	Urin-menge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Gr.	21./22. 2. 38	820	0,004655	38,17	
♂	22./23.	820	0,007767	71,46	
	23./24.	1000	0,006464	64,64	
	24./25.	650	0,006200	41,30	
	25./26.	1350	0,006118	82,60	
	26./27.	1200	0,009762	117,14	
	27./28.	1350	0,011065	149,38	
	28. 2./1. 3.	1200	0,009922	119,60	28. 2. Eigenblutinjektion (I) von
	1./2.	1270	0,009922	126,01	85 ccm. Bilirubin im Serum. Vor
	2./3.	1780	0,006118	108,90	der Injekt. 0,54 mg%. 12 Std. 0,82
	3./4.	860	0,008350	71,81	mg%, 36 Std. nach d. I. 0,76 mg%.
	4./5.	970	0,009762	94,79	

Fall 8. Sm. ♂, 38 J., Steinarbeiter. Klinikaufenthalt: 1. bis 26. 10. 1937. Diagnose: Asthma bronchiale. Bei dem Kranken fand sich die typische Lungenveränderung: Emphysem, trockene R.G.: Giemen, Brummen, Pfeifen über beiden Lungen. Herz o. B. Das Blutbild zeigte bei normalen Hb- und R.B.K.-Werten eine Leukozyete von 15 000 Leuko. Im Differentialblutbild bestand eine Lymphozytose mit 50%. Temperatur und Puls normal. Senkung mit 15 mm wenig beschleunigt. Behandlung: Packungen, Jodkali, Ephetoninhustensaft, Asthmolysininjektionen, Felsol und zeitweilig Inhalieren mit Asthmamischung. Am 22. 10. wurde eine Eigenblutinjektion von 20 ccm durchgeführt, die keine Temperaturreaktion nach sich zog. Die Entlassung erfolgte bei weitgehender Besserung.

Tabelle VIII.

Fall 8	Datum	Urin-menge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Sm.	18./19. 10.37	1280	0,007129	86,25	
♂	19./20.	550	0,006464	35,55	
	20./21.	700	0,006304	44,13	
	21./22.	900	0,012076	108,68	
	22./23.	—	—	—	
	23./24.	970	0,006304	61,50	22. 10. Eigenblutinjektion (II) von
	24./25.	750	0,005320	39,90	20 ccm.

Fall 9. u. 10. Es folgt noch die Bestimmung der Urin-Koproporphyrinausscheidungsverhältnisse bei Blutinjektionen, die an zwei gesunden Personen vorgenommen wurden. Während der ganzen Untersuchungszeit befanden sie sich unter gleicher Diät.

Tabelle IX.

Fall 9	Datum	Urin-menge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Ges.	10./11. 2. 38	650	0,005293	34,39	
Pers.	11./12.	590	0,004309	25,32	
P.	12./13.	610	0,004309	26,78	
♀	13./14.	750	0.002992	22,44	
	14./15.	740	0,003700	27,38	
	15./16.	930	0,004885	45,43	
	16./17.	700	0,004380	30,66	16. 2. Eigenblutinjektion (III) von
	17./18.	740	0,004974	36,80	70 ccm. Keine Reaktion.
	18./19	730	0,003720	27,15	
	19./20.	875	0,004209	37,70	
	20./21.	830	0,004655	38,63	
	21./22.	800	0,003963	31,76	
	22./23.	1000	0,003400	34,00	

Tabelle X.

Fall 10	Datum	Urin-menge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Ges.	20./21. 2. 38	890	0,004974	44,76	
Pers.	21./22.	1050	0,004055	42,57	
L.	22./23.	90	0,004468	40,21	
♂	23./24.	850	0,005210	44,28	
	24./25.	1000	0,004628	46,28	24. 2. Eigenblutinjektion (IV) von
	25./26.	1100	0,004123	45,35	90 ccm. Keine Reaktion.
	26./27.	970	0,003644	35,33	
	27./28.	750	0,005530	41,47	
	28. 2./1. 3.	870	0,005050	43,92	
	1./2. 3.	850	0,004550	38,67	

Fall 11. Derselbe Patient wie beim Fall 3 (siehe Krankengeschichte desselben Seite 37).

Tabelle XI.

Fall 11	Datum	Urin-menge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Mat.	14./15. 2. 38	1250	0,006304	78,80	
♂	15./16.	1100	0,006464	71,10	
	16./17.	1470	0,004200	61,74	17. 2. 60 ccm Eigenblutinjektion (V)
	17./18.	910	0,001576	14,34	
	18./19.	1000	0,004890	48,90	Vor d. Injektion 0,66 mg% (-). Bilirubin im Serum
	19./20.	900	0,004628	41,65	14 u. 39 Std. nach 1,28 mg%
	20./21.	1150	0,003165	37,00	90 Std. nach 0,64 mg%
	17./18.	680	0,003657	24,87	Nur Tagesharn.

Fall 12 Ns. ♀, 9 J., beruflos. Klinikaufenthalt: 6. bis 22. 1. 1938. Diagnose: Ikterus haemolyticus. Es bestand ein leichter Ikterus. Milz war stark vergrößert, die Inzisionen gut fühlbar, Vergrößerung bis 2 Querfinger unterhalb des Nabels, Konsistenz sehr hart. Außerdem war noch ein Ovarialtumor palpabel. Sonstiger interner Befund: o. B. — Blutbild: Hb 50%, R.B.K. 2,5 Mill., F.I. 1,2, Leukozyten 7800, Differentialblutbild: geringe Lymphopenie mit 14%. Sternalpunktat: typischer Befund für haemolyt. Ikterus. Spherozyten. Die Resistenz der R. B. K. vermindert, 0,6% NaCl, beginnende Haemolyse. Bilirubin im Serum erhöht, fast ausschließlich indirektes Bilirubin. Temperatur, Puls, Urin normal. Behandlung konservativ mit Arsen, Eisen, Vitamin, Roe-Bestrahlung. Die Kranke wurde mit dem Rat entlassen, eine Splenektomie und die Entfernung des Ovarialtumors durchzuführen lassen.

Tabelle XII.

Fall 12	Datum	Urinmenge	Porphyrin mg %	Porphyrin γ pro Tag	Bemerkungen
Ns.	11./12. 1. 38	950	0,004550	43,22	Urin 20 Stunden.
♀	12./13.	900	0,006783	61,05	
	13./14.	650	0,003485	22,65	
	14./15.	400	0,007448	29,80	
	15./16.	—	—	—	
	16./17.	850	0,013200	112,37	Zwischen 13. und 18. Menses.
	17./18.	—	—	—	
	18./19.	850	0,006464	54,94	Bilirubin im Serum 5 mg%.
	19./20.	1150	0,556304	72,50	
	20./21.	950	0,006623	62,92	
	21./22	910	0,007767	70,68	

*) Während des Druckes dieser Arbeit hatten wir die Gelegenheit den harnporphyrinstoffwechsel bei einem Fall von Haemophilie zu verfolgen. Es bestanden bei einem 30jährigen Patienten mit normaler Temperatur zwei ausgedehnte Hämatomen im Schultergelenk, Ellenbogen und Unterarm. Die Gewebe waren in diesen Stellen von Blut durchtränkt. Während der Untersuchungszeit bestand an der Stelle der Hämatome eine grüne Farbe, was über die aufgetretene Bilinitinbildung Aufschluß gibt.

Die Bestimmung des Harnporphyrins ergab Werte zwischen 32 und 42 γ täglich.

Besprechung und Ergebnisse.

Die gesamte Arbeit gliedert sich in zwei verschiedene Gruppen. Bei der einen Gruppe wurde der Einfluß größerer Bluttransfusionen bei verschiedenen Krankheitsformen, die teils mit, teils ohne Temperaturerhöhung verliefen, auf die Harnkoproporphyrinausscheidung untersucht. Bei diesen Gruppen handelt es sich vor allem um die Feststellung, ob das intravasal zugeführte Blut bei seinem Abbau in irgendeiner Weise den Harnporphyrinstoffwechsel beeinflußt. Die zweite Gruppe meiner Untersuchungen betrifft Eigenblutinjektionen. Dieser Untersuchungsmodus wurde gewählt, um noch mals den extravasalen Eigenblutfarbstoffabbau bezüglich der Harnporphyrinausscheidung zu prüfen.

Aus den beiliegenden Tabellen, die über die Porphyrinausscheidung bei Bluttransfusionen berichten, ergibt sich eindeutig, daß keine einwandfreie Erhöhung der Porphyrinausscheidung zu beobachten ist. Die Untersuchungen sind umso beweiskräftiger, weil die Kontrolle des Porphyrinstoffwechsels mehrere Tage vor den geplanten Transfusionen begann und sich in den meisten Fällen auch nach der Transfusion über eine größere Anzahl von Tagen erstreckte. Es konnte bei diesen Untersuchungen durchwegs wiederum bestätigt werden, daß der normale Porphyrinstoffwechsel innerhalb gewisser Grenzen bestimmte Schwankungen zeigt. Bei mehreren Kranken wurden mehrere Transfusionen durchgeführt. Es war somit möglich, den Blutfarbstoffwechsel bei demselben Kranken mehrfach zu kontrollieren. Sämtliche Untersuchungen, die in dieser Richtung angestellt wurden, sind gleichsinnig ausgefallen, sodaß diesen Ergebnissen eine besondere Beweiskraft zusteht.

Nach der Transfusion I und II von je 700 ccm, die bei demselben Kranken mit hypochromer Anaemie (Coecumtumor) durchgeführt wurden, trat weder eine Temperaturerhöhung noch eine Vermehrung der Harnporphyrinausscheidung ein. Nach der Transfusion III stellte sich bei dem Kranken mit lymphatischer Leukaemie am nächsten Tage eine Erhöhung der Harnporphyrinausscheidung ein, die jedoch sofort wieder abfiel, dann am 4. Tag nochmals spontan in die Höhe ging und wiederum abfiel; eine erneute Transfusion (IV) hatte keine Erhöhung der Harnporphyrinausscheidung zur Folge. Wir sehen in diesen zeitweiligen Schwankungen einen Ausdruck des schweren Grundleidens. Die Temperaturen schwankten ständig zwischen 37 und 39°. Nach der Transfusion V trat bei dem Kranken mit Colitis gravis am nächsten Tag eine Erhöhung auf 140 ein. Wir nehmen jedoch an, daß diese einmalige Erhöhung mit der reaktiven Temperaturerhöhung auf 39° nach der Transfusion zusammenhängt, die nach 2 Tagen zur Norm abklang.

Bei der Transfusion VI, die bei demselben Kranken durchgeführt wurde, trat diesmal trotz abermaliger Temperaturerhöhung keine Porphyrinvermehrung ein, die als annormal bezeichnet werden könnte. Die Transfusionen VII und VIII wurden in ihrem Verhalten zur Porphyrinausscheidung genauestens kontrolliert. Insgesamt wurden bei diesem Kranken, der an einer sehr schweren thrombopenen Purpura litt, innerhalb von 9 Tagen 5 Bluttransfusionen mit 3 800 ccm durchgeführt. Wir haben die Porphyrinausscheidung bei den zwei letzteren verfolgt. Es bestand hohe Temperatur, durchschnittlich 39—40°, die gesamte Porphyrinausscheidung war nur mäßig erhöht und schwankte etwa um 150 pro Tag. Trotz der massiven Transfusionen gelang es niemals, den Haemoglobinspiegel über 40% zu erhöhen. Bei dem Kranken mußte ein ganz ungewöhnlich starker Blutzerfall bestehen. Das Haemoglobin sank stets in kurzer Zeit wiederum erheblich ab. Es scheint uns von Bedeutung, eine Berechnung über den Umfang des Zerfalles bei diesem Patienten zu geben. Innerhalb 9 Tagen wurden bei diesem Kranken zuerst 3 800 ccm injizierten Blutes verbraucht. Außerdem ist eine entsprechende Menge des Eigenblutes zugrundegegangen. Wenn also bei normalen Zuständen (bei einer Lebensdauer der Erythrozyten von etwa 40 Tagen und einer Gesamtblutmenge von ca. 4 Litern) in dieser Zeit ein Untergang von etwa nur 800—900 ccm Blut entsprechend ist, so ist man berechtigt, bei diesem Fall auf einen wenigstens 6mal (!) höheren Blutzerfall zu schließen. Trotz dieser katastrophalen Verblutung „im eigenen Körper" und trotz ständig erhöhter Temperatur trat keine nennenswere Porphyrinmehrausscheidung ein, die in irgendeiner Beziehung zu dem enorm gesteigerten Blutzerfall stehen würde. Gerade dieser Fall ist wie kein anderes Beispiel geeignet, u. E. ganz eindeutig zu zeigen, daß die Porphyrinentstehung offenbar mit dem Blutfarbstoffabbau, wie er in so extremem Maße wohl selten gezeigt werden kann, etwas zu tun hat.

Die Transfusion IX wurde bei einer Kranken mit Thrombopenie durchgeführt, ohne daß die Temperatur oder die Urinporphyrinausscheidung irgendeine Veränderung erfahren hätten. Der auch bei diesem Fall bestehende vermehrte Blutzerfall blieb für die Porphyrinausscheidung ohne Einfluß. Bei einem Kranken mit dem Verdacht einer Panmyelophthise wurde schließlich ebenfalls eine Transfusion (X) von 600 ccm vorgenommen, die auch ohne jegliche Einwirkung auf den normalen Porphyrinstoffwechsel blieb, obwohl im Anschluß an die Transfusion Schüttelfrost und Temperaturerhöhung eintraten.

Wenn wir nun die Ergebnisse bei den Bluttransfusionen nochmals kurz zusammenfassen, so muß festgestellt werden, daß durchwegs keine Erhöhung der Harnporphyrinausscheidung eintrat. Bei den wenigen

Fällen, bei denen sich eine geringe Erhöhung zeigte, bestand auch stets von vornherein erhöhte Temperatur oder es stellte sich eine reaktive Fieberbewegung im Anschluß an die Transfusion von kurzer Dauer ein.

Die zweite Gruppe meiner Untersuchungen befaßte sich mit dem Einfluß von Eigenblutinjektionen auf die Harnporphyrinausscheidung. Die Eigenblutinjektionen, die in einer Menge von 20—95 ccm durchgeführt wurden, geben uns Aufschluß über den extravasalen Blutfarbstoffabbau in Beziehung zum Porphyrinstoffwechsel und zwar bei ganz normalen Blutfarbstoff-Stoffwechselverhältnissen.

Auf die nochmalige Darstellung der einzelnen Fälle wird verzichtet, weil im Anschluß an keine Eigenblutinjektion weder eine Temperaturerhöhung noch eine Erhöhung der Harnporphyrinausscheidung auftrat. Bei einem Fall von Ikterus haemolyticus schwankten die Urinkoproporphyrinwerte innerhalb der normalen Grenzen.

Diese gesamten Untersuchungen zeigen überzeugend, daß offenbar beim Abbau des Haemoglobins zu Gallenfarbstoff die Porphyrinstufe nicht durchlaufen wird.

Zusammenfassung.

1. Zunächst wurden die Angaben der Literatur bezüglich der Beziehungen zwischen Porphyrin und Blutfarbstoff-Stoffwechsel eingehend besprochen.

2. In 10 Fällen von Bluttransfusionen (darunter 2 Patienten mit Werlhofschen Krankheit), in 5 Fällen von Eigenblutinjektionen vor und nachher, sowie in einem Fall von haemolytischen Ikterus, wurde der Harnporphyrinstoffwechsel verfolgt.

3. Es ließ sich in keinem Fall von Bluttransfusion eine Vermehrung der Harnporphyrinausscheidung nachweisen, die als Folge des Blutzerfalles nach der Transfusion anzusehen wäre.

4. Bei dem extravasalen Blutzerfall nach Eigenblutinjektionen war der Harnporphyrinstoffwechsel unverändert.

5. Bei einem Fall von Werlhof'scher Krankheit war trotz zahlreicher Bluttransfusionen und trotz starker Blutungen in allen Geweben die Porphyrinausscheidung nicht mehr erhöht, als der hohen Temperatur entsprach.

6. Bei einem Fall von haemolytischen Ikterus ließen sich keine Abweichungen des Harnporphyrinstoffwechsels finden. —

Literatur.

1. Adler, A.: Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 46/418; 55/340.
2. Adler, A., u. Bressel, M.: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 155/326. 1927.
3. Angeleri, C. e Vigliani, E.: La porfirnia dei globuli rossi. Giorn. roy. Accad. Med. Torino 98 (1935).
4. Aschoff, L.: Das reticulo-endotheliale System und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. Münch. med. Wschr. 1922. 1352.
5. Asher, L.: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. 24 Mitt. von G. Ebnöther. Bioch. Z. 72/416 (1916).
6. Barkan, G.: Unterscheidungen des „leicht abspaltbaren" Bluteisens vom Haemoglobineisen und vom anorganischen Eisen. 8. Mitteilung. Hoppe-Seyler Zeitschr. 221/241. 1933.
7. — Blutfarbstoff, Eisen, Gallenfartbstoff. Neuere Untersuchungen über eisenhaltige Begleiter des Haemoglobins. Klin. Wschr. 1937. 1265.
8. — „Leicht abspaltbares Bluteisen u. Blutfarbstoff". Klin. Wschr. 1932, S. 1050.
9. — u. Schales, O.: Chemischer Aufbau und physiologische Bedeutung des leicht abspaltbaren Bluteisens. 13. Mitteilung. Hoppe-Seyler-Z. 247. 1937.
10. Hijmans van den Bergh u. Grotepass, W.: Porphyrinaemie ohne Porphyrinurie. Kl. Wschr. 1933, S. 586.
11. — — A propos de Porphyrines dans l'oeuf d'oiseau incubé. C. r. Soc. Bitol. Paris. 121. 1253 (1936).
12. Hijmans van den Bergh, Grotepass W. u. Revers, F. E.: Beitrag über das Porphyrin in Blut und Galle. Kl. Wschr. 1932 II S. 1534.
13. Hijmans van den Bergh, Dellaert, R., Grotepass, W., Nys
13. Hijmans van den Bergh, Dellaert, R., Grotepass, W., Nyssen, R. et van Bogaert, L.: Etude clinique anatomique et chimique d'un cas de porphyrie aigue idiopathique. Ann. de méd. T. 42, Nr. 4, p. 510, Nov. 1937.
14. Hijmans van den Bergh u. Hijman, A. J.: Studien über Porphyrin. Kl. Wschr. 1928. S. 1492.
15. Hijmans van den Bergh u. Grotepass, W.: Ein bemerkenswerter Fall von Porphyrie. Wien. Kl. Wschr. Nr. 21. 1937.
16. Bingold, K.: Hämolyse, Blutfarbstoffumbau, Blutfarbstoffzerstörung und Blutfarbstoffschutz. Fol. haematol. (Lpz.) 42/192 (1930).
17. — Die Niere als bultzerstörendes Organ. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1933, S. 75.
18. — Über die Bedeutung von Katalase und Hydroperoxyd für den Blutfarbstoffwechsel. Darstellung einef Blutfarbstoffaufbaues auf Grund von Modellversuchen. Dtsch. Arch. klin. Med. 177/230 (1935).
19. — Über das Schicksal des überalterten Blutfarbstoffes im Organismus. Zschr. f. d. ges. exp. Med. 99/325 (1936).
20. — Eigenschaften u. physiologische Bedeutung des Pentdyopents. Klin. Wschr. 1938, S. 289.
21. Boas, J.: Die Porphyrine und ihre Bedeutung in der Verdauungspathologie. Dtsch. Med. Wschr. 1933, S. 126.
22. — Die Porphyrine u. ihre Bedeutung für die Verdauungspathologie. Arch. Verdgkrkh. 53/87 (1933).
23. — Protoporphyn im Harn. Kl. Wschr. 1933 I 389.

24. Bollmann and Magath: Americ. J. Physiol. 1 1925 (zit. nach Czike).
25. Borst u. Königsdörfer: Untersuchungen über Porphyrie. Monographie. Lpz. L. Hirzel 1929.
26. Brdicka u. Tropp: Polarographische Untersuchungen über Blutfarbstoffe und ihre Derivate. Biochem. Zschr. 289/301 (1937).
27. Brugsch, J.: Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels. Erg. inn. Med. u. Kindhlkde. Bd. 51, 86 (1936).
28. — Untersuchungen des quantitativen Porphyrinstoffwechsels beim gesunden und kranken Menschen. I. u. II. Mitt. Z. exp. Med. 95/470, 482 (1935).
29. — Untersuchungen des quantit. Porph.-Stoffw. beim ges. u. kr. Menschen. IV. u. V. Mitt. Z. exp. Med. 98/49, 57 (1936).
30. Brugsch, Th. .u Retzlaff: Blutzerfall, Galle u. Urobilin. Z. f. exp. Path. u. Ther. 9/508 (1912).
31. Brugsch, Th. u. Yoshimoto: Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut. Z. exp. Path. u. Th. 8, 645 (1911).
32. Bürgi, E.: Ther. Mh. Jan./Febr. 1918 (zit. nach Vanotti). — Das Chlorophyll als Pharmakon. Thieme Verlag 1932.
33. Carrié, C.: Die Porphyrine. Ihr Nachweis, ihre Physiologie und Klinik. Thieme Verlag 1936.
34. — Strahlentherapie 46/697 (1933).
35. Carrié, C. und A. von Mallinckrodt-Haupt: Die Porphyrinbildung durch pathogene Hautpilze. Arch. f. Dermatol. 2/170, 521 (1934).
36. Coulter, G. B. and Stone, F. M.: Journ. gen. Physiol. 14/583 1931, zit. nach Dhéré.
37. Czike, A. v.: Über Gallenfarbstoffbildung in vitro. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 164/236 (1929).
38. Dhéré, Ch.: Nachweis der biologisch wichtigen Körper durch Floureszenz undFluoreszenzspektren. Abderhald. Handb. biol. Arb. Meth. Abt. II, Teil 3, He. 4, Lief. 420.
39. — La fluorescence en biochemie. Les presses universitaires. Paris 1937.
40. — Sur la porphyrine tégumentaire du lumbricus terrestis. C. r. Acad. Sc. Paris 195/1436 (1932).
41. Dhéré, Ch. et Rapetti, L.: Les fluorescences bactériennes étudiées au moyen de l'analyse spectrale. Bacilles de la tuberculose et de la diphtherie. Bull. Acad. Méd. Paris 114/96 (1935).
42. Dobriner, K.: Excretion of porphyrin by dogs. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 36/757 (1937).
43. Dobriner, K. and Barker, W. H.: Total coproporphyrin I excretion in pernicious anemia. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1937. 36/864.
44. Dobriner, K. and Rhoads, C. P.: The metabolism of bloodpigments in pernicious anemia. J. Clin. Investig. Vol. XVII, 95, Jan. 1938.
45. Dobriner, K., Rhoads and Hummel: The excretion of porphyrin in refractory and aplastic anemia. Journ. of Clin. Invest. Vol. XVII, 125 (March 1938).
46. Dobriner, K. and Rhoads, C. P.: The excretion of coproporphyrin I following hemorrhage in dogs. Journ. of. Clin. Inv. Vol. XVII, 105 (Jan. 1938).
47. Dobriner, K. Strain, Localio, Keutmann and Stephens: Coproporphyrin I metabolism and hematopetic activity. Proc. Soc. exp. Biol. and. Med. 36/755 (1937).
48. Döhne, E. E. (gemeinsam mit Kämmerer): Untersuchungen am Knochensystem junger Tiere nach Injektion von verschiedenen fluoreszieren-

dten und nicht fluoreszierenden Farbstoffen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 86. 1933.
49. Duesberg, R.: Über die biologischen Beziehungen des Haemoglobins zu Bilirubin u. Haematin bei normalen und pathol. Zuständen des Menschen Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 174/305 (1934).
50. — Zur pathologischen Physiologie der Anaemien. Die Einteilung der Anaemien unter dem Gesichtspunkt der Regeneration. Kl. Wschr. 1938. 553.
51. — Über die Anaemien. I u. II Mitt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 162/249, 280 (1931).
52. Duesberg, R. u. Hagenbeck, H.: Die Haemoglobinbelastung als Lebertfunktionsprüfung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 182/22 (1938).
53. Eppinger, H.: Leberkrankheiten. Julius Springer 1937.
54. — Die hepatolienalen Erkrankungen. 1920.
55. Emminger, B. u. Büchle, B.: Untersuchungen der künstlich rachitisch gemachten Ratten nach Injektion von Porphyrin. Virch. Arch. 295/46. 1935.
56. Fischer, H.: Die Konstitution der eiweisfreien Farbstoffkomponenten und ihrer Derivate. Bethe-Bergmann, Handb. d. norm. u. path. Physiol., Bd. 6, 1 1928, S. 164 (dort ausf. Literatur).
57. — Über Haemine und Porphyrine. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1933, S. 1.
58. — Über Porphyrinurie und natürliche Porphyrine. Münch. Med. Wschr. 1923, S. 1143.
59. — Neuere Methoden der Isolierung und des Nachweises von Porphyrine. Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. Abt. I, Teil 11, S. 169, Lief. 211 und Abt. IV, Teil 5, I, S. 536.
60. — Hämin, Bilirubin, Porphyrine. Naturw. 18/1026 (1930).
61. Fischer, H. u. Bartholomäus, E.: Über Porphyrinogen. Ber. dtsch. Chem. Ges. 46/511.
62. Fischer, H. u. Fink, H.: Über Koproporphyrin-Synthese durch Hefe und ihre Beeinflussung. H.-S.-Z. f. phys. Chemie 150/243 (1925).
63. Fischer, H. u. Gleim, W.: Synthese des Porphins. Liebigs Ann. 521/157 (1935).
64. Fischer, H. u. H. W. Haberland: Über die Konstitution des Bilirubins. H.-S.-Z. 232/236 (1925).
65. Fischer, H., Hilmer, Linder u. Pützler: Chemische Befunde bei einem Fall von Porphyrinurie (Petry). H.-S.-Z. 150/44 (1925).
66. Fischer, H. u. Hielger: Über das Vorkommen von Uroporphyrin (Turacin) in den Turacusvögeln. H.-S.-Z.- 138/49. 1924.
67. Fischer, H. u. Hilmer, H.: Über Koproporphyrinsynthese und ihre Beeinflussung. H.-S.-Z. 153/167 (1926).
68. Fischer, H. u. Hendschel: Gewinnung von Chlrorophyllderiaten aus Elefanten- u. Menschenexkrementen. H.-S.-Z. 216/57 (1933).
69. Fischer, H. u. Herrle, K.: Überführung von Aetioporphyrin I in bilirubinoide Farbstoffe. Einwirkung von Licht auf Porphyrine. I. Mitt. H.-S.-Z. 251/85 (1938).
70. Fischer, H. u. Halbach, H.: Konstitution des Sterkobilins. H.-S.-Z. 238, 59 (1936).
71. Fischer, H., Kämmerer, H. u. Kühner, A.: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XI. Mitt. H.-S.-Z. 139/107.
72. Fischer, H. u. Linder, F.: Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffes. X. Mitt. Überführung von Gallenfarbstoff u. Bilirubinsäure in Mesoporphyrin. H.-S.-Z. 161/1 (1926).

73. Fischer, H. u. Linder, F.: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVI. Mitt. Über Kämmerers Porphyrin. H.-S.-Z. 145/202 (1925).
74. Fischer, H. u. Müller, A.: Über die Pentdyopentreaktion. H.-S.-Z. 246, H. 1 u. 2. 1937.
75. Fischer, H. u. Röse, H.: Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. II. Mitt. H.-S.-Z. 84/262 (1915).
76. Fischer, H. u. Reindel: Über Hämatoidin. Münch. med. Wschr. 1922, 1451.
77. Fischer, H. u. Schwerdtel, F.: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XI. Mitt. H.-S.-Z. 159/120 (1926).
78. Fischer, H. u. Zerweck, W.: Über den Harnfarbstoff bei normalen und pathologischen Verhältnissen u. seine lichtschützende Wirkung. H.-S.-Z. 137/176 (1924).
79. Fikentscher, R.: Quantitative Porphyrinbestimmung durch Lumineszenzintensitätsmessung mit dem Stufenphotometer. Bioch. Z. 249/257 (1932).
80. Fikentscher, R. u. Franke, K.: Klinische Porphyrinuntersuchungen, ihre quantitative u. qualitative Methodik. Kl. Wschr. 1934, 285.
81. Fink, H.: Koproporphyrin I in normal. Harn. Naturwiss. 22/292 (1934).
82. Fink, H. u. Hoerburger, W.: Isolierung von krystallisiertem Uroporphyrin aus dem Knochen. Identitätsbeweis mit Hilfe der Ph-Fluoreszenzkurven u. durch Analyse. H.-S.-Z. 202/8 (1931).
83. Fink, H. u. Hoerburger, W.: Beiträge zur Fluoreszenz der Porphyrinte. I, II, u. III Mitt. H.-S.-Z. 218/181, 220/123 (1933), 225/49 (1934).
84. Fischler, F.: Physiologie u. Pathologie der Leber. Berlin 1925.
85. Fraenkel, E.: Experimentelles über Hämatoporphyrinurie. Virch. Arch. 248/125.
86. Gaffron, H.: Über Photooxydation mittels fluoreszierende Farbstoffe. Bioch. Zschr. 179/157 (1926).
87. Garrod, A. E.: On the occurence and detection of hematoporphyrin in the urine. J. of phys. 13/589 (1892).
88. Grotepass, W.: Zur Kenntnis des im Harn auftretenden Porphyrins bei Bleivergiftung. H.-S.-Z. 205/193 (1932).
89. — Zur Kenntnis der natürl. Porphyrine. H.-S.-Z. 253/276 (1938).
90. Grotepass, W. u. Defalque, A.: Über die Porphyrine bei einem Fall von Porphyrie ohne Porphyrinurie. H.-S.-Z. 252/155 (1938).
91. Günther, H.: Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie. Erg. Path. 20/I, 608 (1922).
92. — Die Hämatophorphyrie. Dtsch. Arch. f. kl. Med. 105/89 (1912).
93. — Hämatoporphyrie. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Bd. II, Berlin J. Springer 1925.
94. Hansen, R.: Bilanz der Blutmauserung in der Schwangerschaft. Kl. Wschr. 1938, 351.
95. Haurowitz, F.: Konstitution und biologische Eigenschaften des Blutfarbstoffes und seine Derivate. Kl. Wschr. 1934, I, 321.
96. — Das Hämoglobin des Menschen. H.-S.-Z. 252/125 (1935).
97. — Über Globin und seine chromaffine Gruppe. H.-S.-Z. 232/146 (1935).
98. — Der Abbau des Blutfarbstoffes im Verdauungstrakt des gesund. Menschen. Arch. Verdgskrkh. 50/33 (1931).
99. Haurowitz, F. u. Kittel, H.: Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 66/1046 (1933).
100. Hausmann, W.: Grundzüge der Lichtbilologie und Lichtpathologie. Sonderbd. zu Strahlentherapie. Wien, Berlin Urban u. Schwarzenberg 1923.
101. Hausmann, W. u. Kuen, F. M.: Über die sensibilisierende Wirkung synthetischer Porphyrine. Bioch. Zschr. 265/105 (1933).

102. Heilmeyer, L.: Medizinische Spektrophotometrie. Jena 1933.
103. Heilmeyer, L. u. Otto, W.: Die Analyse des Harnfarbstoffes, ein Beitrag zur Klärung der Urochromfrage. Zschr. exp. Med. 74/490, 1930.
104. Heilmeyer, L. u. Plötner, K.: Das Serumeisen u. die Eisenmangelkrankheit. G. Fischer, Jena 1937.
105. Heilmeyer, L. u. Otto, W.: Die Analyse des Harnfarbstoffes. Ein autolysis. J. argricult. Sci. 1916, 7.
106. Hoppe-Seyler: Medizinisch-chemische Untersuchungen. 1871 H. 1-4.
107. Hühnerfeld, J.: Die Eignung des Haematoporphyrins als Terapeuticum bei der Depression. Med. Welt 1929 Nr. 43.
108. — Psychiatr. neurol. Wschr. 1933 I.
109. — Die Indikationen der Haematoporphyrinbehandlung. Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 949.
110. Hulst L. u. Grotepass, W.: Über dtas Pentdyopent von Bingold. Klin. Wschr. 1936, 261.
111. Hoerburger, W.: Zur Kenntnis der Porphyrinfluoreszenz u. deren Anwendung bei physiologischen Untersuchungen. Diss. Erlangen. 1933.
112. Jones, Ch. M. and Jones B. B.: Arch. internal Med. Nr. 5, 37 (1923).
113. Kämmerer, H.: Biologie und Klinik der Porphyrine. Vhndl. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med. 45, 28 (1933).
114. — Über das durch Darmbakterien gebildete Porphyrin und die Bedeutung der Porphyrinprobe für die Beurteilung der Darmfäulnis. Dtsch. Arch. f. kl. Med. 145/257 (1924).
115. — Über Porphyrinbildung durch Darmbakterien. Kl. Wschr. 1923, 1153.
116. Kämmerer, H. u. Gürsching, Y.: Vergleichende Untersuchungen über den Porphyringehalt tischfertiger Nahrungsmittel als der möglichen Quellen der Körper-Porphyrinen. Verhdl. d. Dtsch Ges. f. inn. Med. Wiesb. 1929.
117. Kämmerer, H. u. Meyer: Über abdominale idiopathische Porphyrie. Dtsch. Arch. f. kl. Med. 179/392 (1936).
118. Kämmerer, H. u. Weißbecker, H.: Über die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine, besonders des Fäulnisporphyrins gegenüber Licht und Röntgenstrahlen. Arch. f. exp. Path. 111/263 (1925).
119. Keller, Ch. J. u. K. A. Seegel: Über Vorkommen fluoreszierender Erythrocyten. Fol. Hämatol. (Lpz.) 52/241 (1934).
120. Klinge, W.: Über neuere medikamentöse Behandlungen endogener Depressionen und Melancholien. Münch. Med. Wschr. 1932, II, 1887.
121. Kögel, G.: Über die Strahlenempfindlichkeit des Porphyrins. Strahlenther. 54/182 (1935).
122. Kühl, G.: Experimentelle Untersuchungen über Blutumsatz und Urobilinausscheidung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 103/247 (1928).
123. — Untersuchungen über Blutumsatz an einem Fall von allgemeinen Hämochromatose. Dtsch. Arch. kl. Med. 144/331 (1924).
124. Kuhn, R., Hand u. Florkin: Naturwiss. 19/771 (1931).
125. Kunz, H. u. M. K. Zacherl: Der Eisengehalt der Milz nach Bluttransfusion. Wien. kl. Wschr. 1932, II, 1406.
126. Kunz, H. u. H. Weber: Hamosiderose der Milz nach Bluttransfusionen. Arch. klin. Chir. 181/263 (1934).
127. Küster, W.: Zit. n. H. Fischer. Verhdl. dtsch. Ges. inn. Med. 1933, 1.
128. De Langen, C. D. u. W. Grotepass: Zur Frage des Porphyrinstoffwechsels beim Auf- und Abbau des Blutes. Acta med. scand. XCIV, 245 (1938).
129. Van Leersum: Nedrl. Tijdschr. Geneesk 2/1931 (1923).
130. — Journ. of Biochem. Jan. 1924.

131. Lepehne: Das Problem der Gallenfarbstoffbildung in und außerhalb der Leber. Leipzig 1930.
132. Lichtwitz, L.:Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936.
133. — Klinische Chemie. Julius Springer 1930.
134. Mann u. Magath: Die Wirkung der totalen Leberextirpation. Erg. Physiol. 23.
135. Mann u. Frank: Amer. J. Physiol. 1, 1924.
136. Minkowski, O. u. B. Naunyn: Arch. f. exp. Path. 21/516 (1886).
137. Morawitz, P.: Messung des Blutumsatzes. Bethe-Bergmann Hdb. d. norm. u. path. Physiol. 6, 1/203 (1928).
138. — Vhdl. dtsch Ges. inn. Med. 1931, 81.
139. Mulder u. van Goldoever: J. prakt. Chem. 32/186, zit. nach J. Brugsch.
140. Müller, H.: Beitrag zur Kenntnis der Porphyria conenita, Günther. Zschr. exp. Med. 127/460, 1934.
141. Nägeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. Berlin, Jul. Springer. 1931.
142. Nenki u. Sieber: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24/442 (1900).
143. Nishiura, S.: Über die Ausscheidung von Porphyrin durch den Urin nach Einnahme von extrahiertem und nicht extrahiertem Chlorophyll. Schw. med. Wschr. 1925, I, 431.
144. Oppenheimer: Bull. Hopkins. Hosp. 6, 1926.
145. Pedersen, K. O. u. J. Waldenström: Studien über das Bilirubin im Blut u. Galle mit Hilfe von Elektrokataphorese u. Ultrazentrifugierung. H.-S.-Z. 245/152, 1937.
146. Penew, L. u. C. Tropp: Quantitative klinische Harnporphyrin-Untersuchungen. III. Mitt. Der Einfluß der Narkose auf den Porphyrinstoffwechsel. Dtsch. Arch. f. kl. Med. 180/423 (1937).
147. Pollaci u. Oddo: Atti Ist. Bot. Univ. Pavia 17, 1919.
148. Poulikakos P. u. C. Tropp: Quantitative klin. Harnporphyrinuntersuchungen, V. Mitt.: Urinmenge u. Porphyrinausscheidung. Dtsch Arch. klin. Med. 183, (1938).
149. Rask, E. Norris a. W. Howell: The photodynamik action of hematoporphyrin. Amer. J. Phys. 84/363, (1924).
150. Rostenthal, Melchior u. Licht: Zit. n. Duesberg.
151. Rothemund: Zit. n. Vannotti.
152. Rothemund, P. R., Mc. Nary a. O. Inman: Vorkommen von Zersetzungsprodukten des Clorophylls. II Mitt. J. Amer. Soc. 56/2400 (1934).
153. Saillet: De l'urospectrin ou urohématoporphyrine normale. Rev. Méd. 16/542 (1896).
154. Sachs Paula: Ein Fall von akuter Porphyrie mit hochgradiger Muskelatrophie. Klin. Wschr. 1931 II, 1123.
155. Sato u. Takahashi: Congenital hematoporphyria. Amer. Journ. Diss Childern 32 (1926), 325.
156. Shibya, H.: Über die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine. Strahlentherapie 17/412 (1924).
157. Schmidt, M. B.: Eisenstoffwechsel. Bethe-Bergmann's Handbuch der norm. u. pathol. Physiologie. Bd. 16/II, S. 1644. 1931.
158. Schiødt, E.: On the duration of the life of the Red Blood Corpuscles. Acta Med. Scand. Vol. XCV. S. 49 (1938).
159. Schreus, H.: Porphyrinforschung. Klin. Wschr. 1934, 334.
160. Schreus, H. u. C. Carrié: Zur Physiologie u. Pathophysiologie der Porphyrinausscheidung. Hl. Wschr. 1933, 745.

161. — Über die Einwirkung von Leber auf Kopro- u. Uroporphyrin. Strahlenther. 40/340 (1931).
162. — Untersuchungen zum Gallenfarbstoffwechsel. Klin. Wschr. 1934, 1470.
163. — Über die Bildung des Gallenfarbstoffes. Med. Welt, 9, 1135.
164. — Zur Physiologie und Pathologie der Porphyrinausscheidung. Klin. Wschr. 1933, 248.
165. Schumm, O.: Über Porphyrinbildung aus Fleisch. H.-S. Z. 133/308 (1924).
166. — Über Porphyrinbildung aus Fleisch u. Blut. H.-S. Z. 141/153 (1924)
167. — Über Umwandlungsprodukte der Farbstoffe aus Fleisch u. Blut. IV u. V Mitt. H.-S. Z. 147/184, 221 (1925).
168. — Über Umwandlungsprodukte etc. H.S. Z. 159/194 (1926).
169. Schunk u. Nenki: Ber. d. dtsch. Ges. Bd. 29, S. 2877 (1896).
170. Siedel, W. u. E. Meier: Synthese des Urobilins. H.-S. Z. 242/101 (1936).
171. Smetana, H.: Studies upon the physiological action of hematoporphyrin. Jour. of exper. Med. 47/593 (1928).
172. Stokvis, B. Y.: Zbl. med. Wiss. 10 (1872).
173. — Zbl. med. Wiss. 1873, 211. nederl. Nat. en Geneesk. Congr. 1899, 378. Zit. n. Günther.
174. — Zur Genese der Hämatoporphyrinurie. Z. Kl. Med. 28/1 (1895).
175. Thanhauser: Die Krankheiten des Stoffwechsels. 1929.
176. Theorell, H.: Krystallinisches Myoglobin. Bioch. Z. 252/1 (1932).
177. — Krystallinisches Myoglobin. IV Mitt. Myoglobin im Gleichgewicht mit Sauerstoff u. Kohlenoxyd. Bioch. Zschr. 268/64 (1934).
178. — Krystallinischeus Myoglobin. V Mitt. Die Sauerstoffbindungskurve des Myoglobins. Bioch. Zschr. 268/73 (1934).
179. Tappeiner u. Jodlbauer: Strahlenther. 2/84 (1913).
180. Taniguhi, K.: Arch. f. exper. Path. 130/37 (1928).
181. Thiel, W.: Quanditative Porphyrinmessungen bei verschiedgenen Krankheiten, insbesondere bei Leberfällen. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1933, 81.
182. Tropp, C.: Quantitative Harnporphyrinuntersuchungen bei Lichtkranken. Arch. Derm. 177/112, 1938.
183. Tropp, C. u. P. Poulikakos: Quant. klin. Harnporphyrinuntersuchungen. IV Mitt. Experimenteller Beitrag zum Harn-Porphyrinstoffwechsel beim intra- und extravasalen Blutzerfall. Dtsch. Arch. Klin. Med. 183, (1938).
184. Tropp, C. u. K. Siegler: Quantitative, klinische aHrnporphyrinuntersuchungen. I Mitt. Der normale Harnporphyrinstoffwechsel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 180/402 (1937).
185. Tropp, C. u. L. Penew: Quant. klin. Harnporph.-Untersuch. II Mitt. Leberchirrhosen, Hepatopathien (außer Chirrhosen) Tuberkulose u. andere Krankheiten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 180/411 (1937).
186. Tropp, C. u. A. Hoffmann: Untersuchungen über die Fehlerquellen bei den quantitativen Harnporphyrinbestimmungen. Bioch. Zeitschr. 292/74 (1937).
187. Urbach, E.: Schwere Lichtdermatosen auf Grundlage von isolierter, pathologischer Porphyrinbildung im Darme infolge Dysbakterie u. Hepatopathie. Klin. Wschr. 1938, 304.
188. Vannotti, A.: Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Julius Springer, Berlin 1937.
189. — Klinik u. Pathogenese der Porphyrien. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhlk. 49/337 (1935).
190. — Die Beziehungen des „leicht abspaltbaren" Eisens zu den Anämien. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1937.
191. — Über die Ätiologie der Haemochromatose. Schw. Ges. inn. Med. 1937.

192. Villa, L.: Über den Ursprung des Hämoglobins. Virch. Arch. 277/380.
193. — Influenza del nucleo pirroliko nella formatione dell'emoglobina. Arch. intern. Pharmakodynamie 41/430 (1931).
194. Verzár, F. u. A. Zih: Die hämopoetische Wirkung von Bilirubin und anderen Hämoglobinderivaten. Bioch. Zschr. 205/388 (1929).
195. Verdeil: Comt. rend. Soc. Biol. 33/689 (1851).
196. Vigliani, E.: Dosaggio quantitativo delle porfirine Minerva med. 2, No. 46 (1933).
197. Vigliani, E. e. C. Angeleri: Ricerche sulle porfirine nel plasma. Giorn. Acad. Med. 93 (1935).
198. — — Über das im Plasma Bleikranker vorkommende Porphyrin. Klin. Wschr. 1936 I, 700.
199. Virchow, H.: Virchow's Archiv 1/379 (1847). Liebig's Annalen 1851, 78/353.
200. Waldenström, J.: Studien über Porphyrie. Acta Medica Scandinavica Suplem. LXXXII. P. A. Norstedt & Söner, Stockholm 1937.
201. — Same observations on acute porphyria. Act. med. scand. 83/281 (1934).
202. — Den acuta porphyrien ... Svenska läkart. Zit. n. Waldenström.
203. — Bemerkungen zu der Arbeit von E. Mertens: Über das Uroporphyrin. H.-S. Z. 239/3 (1936).
204. — Untersuchungen über Harnfarbstoffe, hauptsächlich Porphyrine, mittels der chromatographischen Analyse. Dsch. Arch. kl. Med. 178/38 (1935).
205. Whipple, G. H.: Pigment metabolism and regeneration of hemaglobin in the body. Arch. of internal med. 29/711 (1922), (Zusammenfass. Übersicht).
206. Whipple, G. H. and Hooper: Amer. Journ. of Pphysiol. 40/319 (1916).
207. Weiß, H.: Zur Kenntnis der Porphyrinkrankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. 149/255 (1925).
208. Watson, C. J.: Isolation of coproporphyrin I from the feces of untreated cases of pernicious anemia. J. Clin. Invest. 14/116 (1935).
209. — The isolation of a hitherto undescribed porphyrin occuring with a increased amount of coproporphyrin I in the feces of a cases of familial hemolytic. jaundice. Journ. Clin. Invest. 14/110 (1935).
210. — Über Sterkobilin und Porphyrine aus Kot. H.-S. Z. 204/57 (1932).
211. — Über krystallisiertes Stercobilin bzw. Urobilin. H.-S.-Z. 233/39 (1935).
212. Wildegans, H.: Die Lebensdauer direkt transfudierten Erythrocyten. Arch. f. klin. Chir. 139/135 (1926).
213. — Die Lebensdauer direkt transfudierten Erythrocyten. Klin. Wschr. 1926 I, 936.
214. Willstätter, R. u. Stoll: Untersuchungen über Chlorophyll. Julius Springer 1913.
215. — Über Planzfarbstoff. Ber. dtsch. chem. Ges. 47/2831 (1914).
216. — Die Blattfarbstoffe. Handb. d. biol. Arb. meth. Abderhalden Hbt. I, Teil 11, 1.
217. Willstätter, R. u. Mieg: Liebigs Ann. 350/1 (1906).
218. Zeile, K. u. B. Rau: Über die Verteilung von Porphyrinen zwischen Äther und Salzsäure und ihre Anwendung zur Trennung von Porphyringemischen. H.-S. Z. 250/197 (1937).
219. Duesberg, R.: Über den Auf- und Abbau des Blutfarstoffes. Klin. Wschr. 1938, 1353.
220. Graff, U.: Die Wirkung von Bädern und Fieberzuständen auf die Harnporphyrinausscheidung. Dtsch. Arch. kl. Med. 182 (1938).
221. Zorn, O.: Über Porphyrie und Ovarialfunktion. Klin. Wschr. 1938, 1576.

Lebenslauf.

Am 6. September 1907 bin ich in Sparta (Griechenland) geboren. 1924 bestand ich das Abitur am 6. Gymnasium Athen. 1925 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Athen und Ende 1933 erhielt ich die Approbation.

1933 war ich als Volontär-Assistent in der dritten med. Univ.-Klinik (Prof. A. Aravantinos) und 1934/35 im bioch. Laboratorium (Prof. G. Ioakimoglou) und der ersten med. Klinik (Prof. M. Georgopoulos) des Krankenhauses „Evangelismos" Athen tätig.

1935/36 war ich Mitglied der Sanitätskommission der Sozialversicherungsanstalt Athen. Ich habe folgende Arbeiten veröffentlicht:

1. Die Sozialversicherung 1935; 2. Die Bedeutung der Sozialversicherung für die öffentliche Gesundheit 1935; 3. Das Problem der öffentlichen Gesundheit in Griechenland 1936; 4. Die Heilanstalten des Sozialversicherungsamtes 1936; 5. Die Vorbeugung von Krankheiten und Unfällen bei der Sozialversicherung 1938 u. a.

Im Oktober 1936 bis März 1937 war ich als V.-Assistent in der II. Med. Univ.-Klinik München (Prof. A. Schittenhelm) tätig.

Seit März 1937 bin ich Volontärassistent in der Med. Univ.-Klinik Würzburg (Prof. E. Grafe).

Herrn Priv.-Dozent Dr. phil. et Dr. med. Casp. Tropp spreche ich für die Überlassung des Themas und seine Anregungen zu dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank aus.

Ich versichere ehrenwörtlich, die Arbeit allein gemacht und keine andere Hilfsquelle als die in dem Literaturverzeichnis angegebenen benutzt zu haben.